

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 15 February 2000 (15.02.00)	
International application No. PCT/DE99/01496	Applicant's or agent's file reference Je - 15 236 WO
International filing date (day/month/year) 13 May 1999 (13.05.99)	Priority date (day/month/year) 28 July 1998 (28.07.98)
Applicant ELGER, Walter et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

19 January 2000 (19.01.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Maria Kirchner Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/565		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/06175
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Februar 2000 (10.02.00)	
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/01496 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Mai 1999 (13.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 34 931.9 28. Juli 1998 (28.07.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemer Allee 12b, D-14195 Berlin (DE). LÄHTEENMÄKI, Pekka [FI/FI]; Luotsinkatu 20, FIN-20900 Turku (FI). LEHTINEN, Matti [FI/FI]; Kirjosieponkatu 2, FIN-20760 Piispanristi (FI). REDDERSEN, Gudrun [DE/DE]; Friedrich-Engels-Strasse 10, D-07749 Jena (DE). ZIMMERMANN, Holger [DE/DE]; Triniusstrasse 12, D-98693 Ilmenau-Roda (DE). OETTEL, Michael [DE/DE]; Beethovenstrasse 30, D-07743 Jena (DE). SCHWARZ, Sigfrid [DE/DE]; Ottogerd-Mühlmann-Strasse 17, D-07743 Jena (DE). (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: USE OF BIOGENIC ESTROGEN SULFAMATES FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY			
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON BIOGENEN ESTROGENSSULFAMATEN ZUR HORMONSUBSTITUTIONSTHERAPIE			
(57) Abstract <p>The invention relates to the use of biogenic estrogen sulfamates for the oral discontinuous application for hormone replacement therapy (HRT). The discontinuous administration takes place in intervals ranging from 2 to 40 days. The invention also provides the additional application of gestagens, preferably continuously in the form of an implant or in the form of an intrauterine releasing system (IUD). Estrone sulfamate, estradiol sulfamate or an N-acyl sulfamate of estrone, estradiol or estriol having up to 7 C-atoms in the acyl chain, or a combination comprised of two or more of said active ingredients are used as biogenic estrogen sulfamates.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Beschrieben ist die Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT). Die diskontinuierlichen Gaben erfolgen in Abständen von 2 bis 40 Tagen. Vorgesehen ist auch die zusätzliche Applikation von Gestagenen, vorzugsweise kontinuierlich in Form eines Implantats oder in Form eines intrauterinen Freisetzungssystems (IUD). Als biogene Estrogensulfamate werden Estronsulfamat, Estradiolsulfamat, Estriolsulfamat oder ein N-Acylsulfamat von Estron, Estradiol oder Estriol mit bis zu 7 C-Atomen in der Acylkette oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe verwendet.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidsschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Beschreibung
VERWENDUNG VON BIOGENEN ESTROGENSÜLFAMATEN ZUR HORMONSUBSTITUTIONSTHERAPIE

Die Erfindung betrifft die Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT).

Estrogene werden überwiegend von Graafschen Follikeln und dem Gelbkörpern im Ovar gebildet. Daneben sind viele Organe und Gewebe in der Lage, Estrogene zu generieren, zum Beispiel aus Androstendion und Dehydroepiandrosteron, die von der Nebenniere des Menschen in beträchtlicher Menge sezerniert werden. An der entsprechenden Umwandlung sind unter Umständen mehrere Enzyme und am Ende der Kette schließlich die Aromatase beteiligt. Ein anderer Weg der Entstehung von Estrogenen im Gewebe ist die hydrolytische Spaltung von Konjugaten der natürlichen Estrogene, in erster Linie der des Estronsulfates. Es ist davon auszugehen, daß im Gewebe entstehende Estrogene lokal eine wichtige Rolle in physiologischen und pathologischen Prozessen spielen. Allerdings sind sie nicht in der Lage, das Estrogendefizit im Gesamtorganismus zu verhindern, das mit dem Erlöschen der Ovarialfunktion um das 50. Lebensjahr eintritt.

Estrogene spielen in der hormonalen Kontrazeption und in der klimakterischen Hormon-Replacement-Therapie (HRT) sowie bei der Behandlung gynäkologischer (z. B. Mammacarcinom) und andrologischer (z. B. Prostatacarcinom) Krankheitsbilder eine wesentliche Rolle. Im Falle der Kontrazeption werden Estrogene einmal dazu benötigt, um Follikelreifung und Ovulation sicher zu unterdrücken, andererseits substituieren sie dann die weitgehend unterdrückte endogene, ovarielle Sekretion von Estradiol. Diese Substitution ist wesentlich für die Erhaltung eines artifiziellen Menstruationszyklus und anderer Funktionen

der Sexualorgane, die mit einem Gestagen allein nicht befriedigend gelingt. Daneben haben endogene und exogene Estrogene wichtige zentralnervöse und metabolische Funktionen im weiblichen Organismus. Normale Estrogenspiegel tragen zum Wohlbefinden entscheidend bei. Ihre Anwesenheit wirkt dem Entstehen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen über verschiedene Mechanismen entgegen: Erzeugung von "günstigen" Lipoproteinmustern im Blut, Hemmung der Lipideinlagerung in der Gefäßwand, Senkung des Blutdrucks durch günstige Beeinflussung des Gefäßtonus, Reduktion des Perfusionswiderstandes in wichtigen Gefäßgebieten, Dämpfung kontraktiler Reize am Gefäßmuskel. Unter der Wirkung von Estrogenen setzen die Gefäßinnenwände Faktoren frei, die der Entstehung von Blutgerinnseln entgegenwirken. Estrogene sind bei der Frau zur Erhaltung der Knochenstruktur unerlässlich. Ihr Verlust kann die Entwicklung eines Knochenabbaus (Osteoporose) bewirken. Die letztgenannten "zentralnervösen" und "metabolischen" Effekte der Estrogene sind wesentlicher Gesichtspunkt der HRT.

Bei allen positiven Aspekten der Estrogentherapie gibt es ungelöste Probleme, welche die therapeutische Anwendung von Estrogenen einschränken oder unerwünschte Wirkungen beinhalten, diese werden im Hinblick auf den Gegenstand der Erfindung in den folgenden Kapiteln erörtert.

Natürliche Estrogene (Estradiol, Estron, Estronsulfat, Ester von Estradiol, Estriol) werden bei oraler Anwendung nur zum geringsten Teil bioverfügbar. Dieser Anteil ist individuell so variabel, daß generelle Dosisempfehlungen nicht möglich sind. Die Estrogendosis in der HRT muß sehr oft individuell angepaßt werden. Problematisch ist auch die rasche Eliminierung der Substanzen aus dem Blut. Selbst bei täglicher Einnahme eines oralen Präparates werden der Wirkstoff und seine relevanten Metabolite zwi-

schen zwei Einnahmen so weitgehend eliminiert, daß nicht davon ausgegangen werden kann, daß dies nicht zu einer Störung der estrogenen Wirkung führt. In Untersuchungen von Kuhnz et al. (Kuhnz W, Gansau C, Mahler M:

- 5 "Pharmacokinetics of Estradiol, Free and Total Estrone, in Young Women Following Single Intravenous and Oral Administration of 17 β -Estradiol", *Arzneim. -Forsch./Drug Res.* **43** (2), 9, 966 - 973 (1993)) wurde gefunden, daß die Estradiol- und Estronwerte 24 Stunden nach Applikation
10 unterschiedlicher Dosen von Estradiol (2, 4 und 8 mg als Einmalapplikation) auf weniger als 50% der maximalen Spiegel gefallen waren. Diese Beobachtung zeigt, daß Dosiserhöhung keineswegs in der Lage ist, das Problem der starken Schwankungen der Hormonspiegel im 24-
15 Stundenrhythmus bei täglicher Einnahme zu beheben. Die Relevanz dieser Annahme kann auch durch andere Beobachtungen gestützt werden. Estriol war bei postmenopausalen Frauen auch bei sehr hohen oralen Dosierungen nicht osteoprotektiv wirksam (Lindsay R, Hart D M, Maclean A, Garwood J, Clark A C, Kraszewski A: "Bone loss during
20 estriol therapy in postmenopausal women" *Maturitas* Jun **1** (4), 279 - 285 (1979)). Es hat bei der Frau eine besonders kurze Halbwertszeit von circa 1,5-5,3 Stunden (Heithecker R, Aedo A R, Landgren B M, Cekan S Z: "Plasma
25 Estriol Levels after Intramuscular Injection of Estriol and Two of Its Esters" *Horm. Res.* **35**, 234 - 238 (1991)). Es wurde nachgewiesen, daß dieses Estrogen nach Ovariectomie im Knochen protektiv wirkt, wenn gleichmäßige Wirkstoffspiegel im Blut aufrecht erhalten werden (Elger W, Schneider B, Oettel M, Ernst M, Hübler D, Dittgen M:
30 "Verwendung von Oestriol zur Behandlung von klimakterischer Osteoporose" Patent DE-A 42 09 295).

- In den letzten Jahren wurden transdermale Therapieverfahren entwickelt. Diese reduzieren die Fluktuation der
35 Estrogenspiegel im Blut, können diese aber nicht ganz

vermeiden. Der wesentliche Nachteil dieser Applikations-
technologie liegt vermutlich in der komplizierteren An-
wendung im Vergleich zur einfachen oralen Applikation.
Orale Präparate beherrschen trotz ihrer diskutierten
5 Nachteile den HRT-Markt nach wie vor. Transdermale Anwen-
dungsformen werden zudem im Mittel von ihren Anwenderin-
nen früher aufgegeben als das für orale Präparate der
Fall ist.

10 Diese werden von der medizinischen Wissenschaft mit Hin-
weis auf ihre metabolischen Effekte für das Anwendungsge-
biet HRT abgelehnt. Das Wichtigste synthetisch abgewan-
delte estrogene Steroid ist das Ethinylestradiol (EE).
Dieses Estrogen ist beherrschend in der oralen hormonalen
15 Kontrazeption. Neben EE wird in wenigen Produkten das
Mestranol eingesetzt, das ein "Prodrug" ist und im Orga-
nismus zu EE verstoffwechselt wird. EE ist bei oraler Ap-
plikation (Mensch) viel besser bioverfügbar als die o. g.
natürlichen Estrogene, allerdings variiert die orale Bio-
20 verfügbareit individuell außerordentlich stark. Ver-
schiedene Autoren haben auf diesen Umstand und das z. T.
regellose Verhalten der Blutspiegelverläufe nach oraler
Applikation dieser Substanz hingewiesen (Goldzieher J W:
"Pharmacology of contraceptive steroids: A brief review"
25 Am. f. Obstet. Gynaecol. **160**, 1260 - 1264 (1989); Gold-
zieher J W: "Selected aspects of the pharmacokinetics and
metabolism of ethinyl estrogens and their clinical impli-
cations" Am. J. Obstet. Gynaecol. **163**, 318 - 322 (1990);
Hümpel M, Täuber U, Kuhn W, Pfeffer M, Brill K, Heithek-
30 ker R, Louton T, Steinberg B: "Comparison of Serum
Ethinyl Estradiol, Sex-Hormone-Binding Globulin, Corti-
coid-Binding Globulin and Cortisol Levels in Women Using
Two Low-Dose Combined Oral Contraceptives" Horm. Res. **33**,
35 35 - 39 (1990); Kuhn W, Louton T, Back D J, Michaelis K:
"Radioimmunological Analysis of Ethinylestradiol in Human

Serum" Arzneim.-Forsch./Drug Res. **43 (1)**, Nr. 1, 16 - 21 (1993)).

Bei oraler Anwendung gelangen Wirkstoffe nach Resorption aus dem Darmlumen über die Leber in den Organismus. Für östrogene Wirkstoffe ist diese Tatsache von besonderer Bedeutung, da die Leber ein Erfolgsorgan für Estrogene ist und deren orale Gabe und die damit verbundene Leberpassage zu starken Estrogeneffekten in der Leber führt.

Zu den Sekretionsaktivitäten der menschlichen Leber die durch Estrogene reguliert werden, gehören u. a. die Synthesen der Transportproteine CBG, SHBG, TBG, das Angiotensinogen, verschiedene Faktoren, die in der Physiologie der Blutgerinnung eine wichtige Rolle spielen und die Lipoproteine.

Werden dem weiblichen Organismus natürliche Estrogene unter Umgehung der Leberpassage zugeführt, z. B. durch transdermale Applikation, so bleiben die genannten Leberfunktionen praktisch unverändert. Therapeutisch äquivalente Dosen natürlicher Estrogene führen bei oraler Applikation zu deutlichen Reaktionen hepatischer Parameter: Anstieg von SHBG, CBG, Angiotensinogen, HDL (high density lipoproteins). Deutlich stärker ausgeprägt als bei natürlichen Estrogenen sind entsprechende hepatische Estrogeneffekte bei equinen Estrogenmischungen, sog. konjugierte Estrogene (Campbell S, Whitehead M I: "Potency and hepato-cellular effects of estrogens after oral, percutaneous, and subcutaneous administration" International Congress on the Menopause (3rd: Ostend, Belgium, 1981), Workshop 12, 103 - 125 in The controversial climateric / MTP Press Lancaster 1982, editors Van Keep P A, Utian W H, Vermeulen). Noch stärkere hepatische Estrogenität besitzen das Ethinyl-Estradiol und das DES. Bezogen auf antigonadotrope Eigenschaften ist das EE in der Leber ca.

4-18 mal stärker estrogen wirksam als oral verabreichte natürliche Estrogene (Campbell, S. et al. ibid.). Es liegt also eine sehr ungünstige Dissoziation von Eigenschaften vor, da die erwünschten systemischen Effekten (Effekte in Genitaltrakt, Knochen, zentralem Nervensystem) gegenüber den unerwünschten hepatischen zurücktreten.

In der HRT und für die Kontrazeption werden Estrogene ganz überwiegend in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt, z. B. Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cyproteronazetat., Chlormadinonazetat, Dienogest, Drospirenone. Im Falle einer kontrazeptiven Strategie wird durch die Kombination von Estrogen und Gestagen ein Synergismus bei der Unterdrückung der Ovulation erreicht. Ein zweiter wichtiger Aspekt der Kombination von Estrogen und Gestagen ist die Umwandlung der Uterusschleimhaut in Analogie zu den Vorgängen, die physiologischerweise in der Lutealphase des normalen Zyklus ablaufen.

Die Interaktion beider Hormontypen verhindert ein Überschießen von Estrogeneffekten in diesem Gewebe, die erwiesenermaßen die Entstehung von Endometriumskarzinomen begünstigen. Zudem wird das Endometrium in einen Zustand versetzt, der nach dem Absetzen der Behandlung zu einer „menstruellen“ Blutung führt.

In der HRT ist der entscheidende Aspekt der Kombination mit einem Gestagen die Hemmung der Proliferationswirkung im Endometrium. Die sonstigen Interaktionen dieser Kombination sind für die Erreichung der therapeutischen Ziele ohne Belang oder sogar problematisch. Es ist in der medizinischen Wissenschaft nicht umstritten, daß bei disponierten Frauen durch die Kombination mit einem Gestagen der positive Effekt einer Estrogengehandlung stark beein-

trächtigt werden kann (Breckwoldt et al.: "Consensus der Menopause Gesellschaft deutschsprachiger Länder" in Menopause 6 / Aesopus Verlag GmbH Basel 173 - 177 (1993), Editor Lauritzen C). Das Auftreten depressiver Verstimmungen ist hierfür ein Beispiel. Mögliche negative Effekte der Kombination im Vergleich zu einer reinen Estrogen-
5 gentherapie sind Gegenstand anhaltender Kontroversen im Hinblick auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Lobo R A, Whitehead M: "Too much of a good thing? Use of
10 progestogens in the menopause: an international consensus statement" Fertility and Sterility **51**, No. 2, Feb. 1989; Kuhl H: "Hormonale Kontrazeption und Substitutionstherapie: Die Bedeutung des Gestagens für kardiovaskuläre Erkrankungen" Geburts. u. Frauenheilk. **52**, 653 - 662
15 (1992)). Ein weiteres Problemfeld ist der Effekt einer Kombination von Estrogen und Gestagen auf die Promotion latent vorhandener Mammakarzinome. In der Milchdrüse spielt Progesteron eine Rolle beim Aufbau der Drüse in der Gravidität. Entsprechend wird seine Rolle als Mitose-
20 auslösender Faktor in diesem Organ zum Teil ähnlich betrachtet wie die Rolle der Estrogene im Uterus (Zumoff B: "Biological and endocrinological insights into the possible breast cancer risk from menopausal estrogen replacement therapy" Steroids **58**, 196 - 204 (1993); Said T
25 K, Conneely O M, Medina D, O'Malley B W, Lydon J P: "Progesterone, in Addition to Estrogen, Induces Cyclin D1 Expression in the Murine Mammary Epithelial Cell, in Vivo Endocrinology **138**, No. 9, p 3933 (1997); von Schoultz B, Söderqvist G, Tani E, Skoog L: "Effects of female sex
30 steroids on breast tissue" European Journ. of Obstet. & Gynaecol. and Reproductive Biol. **49**, p 55 (1993)).

Um erwiesenen Nachteilen und genannten Unsicherheiten einer Gestagenanwendung in der HRT auszuweichen sind neue
35 Behandlungsstrategien erforderlich, die auf möglichst niedrige oder lokale Gestagenbehandlung abzielen, wobei

an der prinzipiellen Notwendigkeit des Gestagenzusatzes kein Zweifel bestehen kann.

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Schwachstellen natürlicher und synthetischer Estrogene haben auch eine große klinische Bedeutung. Im Falle der Estrogentherapie mit hoch dosierten Estrogenen sind thromboembolische Erkrankungen mit tödlichem Ausgang eine bekannte Komplikation. In abgeschwächter Form bestimmt dieses Nebenwirkungspotential von herkömmlichen Estrogenen die Strategie der oralen hormonalen Kontrazeption. Im Hinblick auf erwünschte kontrazeptive Effekte, die Erhaltung des monatlichen Menstruationsgeschehens ist die Beachtung des Potentials von Nebenwirkungen eine Gratwanderung.

Die Therapie mit natürlichen Estrogenen erfordert mit heutigen Technologien durchweg individuelle Dosisanpassungen. Entsprechende Behandlungen sind mit großen Unsicherheiten behaftet und beinhalten konkret die Gefahr von Über- und Unterdosierung. Die orale Therapie ist auch bei Anwendung natürlicher Estrogene (Estradiol, Estradiolvalerat, Estronsulfat, sogenannte konjugierte Estrogene) nachweislich mit unerwünschten hepatischen Effekten belastet. Es ist zudem davon auszugehen, daß sich die unphysiologischen starken Schwankungen der Blutspiegel der applizierten Estrogene und ihrer aktiven Metabolite negativ für das Erreichen der therapeutischen Ziele auswirken. Konkret heißt das, daß die konventionelle orale HRT hinter ihren theoretischen Möglichkeiten zurückbleibt.

Die transdermale HRT oder andere parenterale Techniken (Implantate, Injektionen) der Hormonapplikation vermeiden einige der für die orale HRT diskutierten Nachteile. Sie haben aber den Nachteil, daß sie nur mit Hilfe eines Arztes anwendbar sind (Injektionen, Implantate) oder in ihrer Anwendung eine erhöhte Belastung darstellen, die zum

Verlassen der Therapie führen, so daß der Nutzen der HRT für Gesundheit und Lebensqualität verloren geht.

5 Aus der WO-A 9501161 ist eine Packung zur Verwendung bei der Hormonsubstitutionstherapie bekannt, bei der Estrogene, insbesondere Estradiol in Form eines subdermalen Implantats verabreicht wird, zusammen mit einem Progestin, welches mittels eines intrauterinen Freisetzungssystems verabreicht wird. Eine derartige Packung hat den Nach-
10 teil, daß jedenfalls das Implantat durch einen Arzt eingesetzt werden muß.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile bei der bekannten Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zu
15 überwinden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Hormonsubstitutionstherapie gelöst.
20

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß auch durch die Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Homonsubstitutionstherapie gelöst.
25

Es ist erfindungsgemäß bevorzugt, daß das biogene Estrogensulfamat Estronsulfamat, Estradiolsulfamat, Estriolsulfamat oder ein N-Acylsulfamat von Estron, Estradiol oder Estriol mit bis zu 7 C-Atomen in der Acylkette oder
30 eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist. Besonders bevorzugt sind N-Acetyl- und N-Propionyl-derivate der Sulfamate.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß die einzelnen Applikationen einen Abstand von 2 bis 40 Tagen aufweisen.
35

Vorteilhafterweise wird bei der erfindungsgemäßen Verwendung der Estrogensulfamate bzw. deren N-Acylderivate zusätzlich mindestens ein Gestagen appliziert.

5 Erfindungsgemäß bevorzugt sind hierbei als Gestagene Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat, Dienogest, Drospirenon oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe.

10

Dabei ist es erfindungsgemäß besonders bevorzugt, daß man das Gestagen kontinuierlich in Form eines Implantats oder in Form eines intrauterinen Freisetzungssystems (IUD) oder in Kombination der genannten Applikationsarten
15 appliziert.

Bei ovariectomierten Ratten wurde nach Behandlung mit Estradiolsulfamat eine starke orale östrogene Wirkung beobachtet. Im Vergleich Estradiol in äquimolaren Dosis
20 wurden nach Estradiolsulfamat (J995) höhere und länger anhaltende Blutspiegel von Estradiol und Estron festgestellt. Diese Freisetzungsvorgänge waren nach 24 Stunden beendet. Auch sehr hohe Dosierungen von J995 führten nicht zu einer Verlängerung von Estrogenwirkungen.

25

Überraschend wurde nun gefunden, daß die Freisetzung der genannten Hormone beim Menschen aus dem Sulfamatprodrug viel langsamer verläuft als bei der Ratte.

30

Überraschend konnte die Dauer von Estrogenfreisetzung und Hormonwirkung durch die Höhe der Dosis beeinflusst werden, ohne daß exzessive Wirkstoffspiegel oder Effekte auftraten.

35

Auch 4 Wochen nach einmaliger Applikation wurden pharmakodynamisch relevante Blutspiegel gemessen.

Bei täglicher Behandlung mit niedrigen Dosierungen
(100 µg J995/Tag) konnten völlig gleichmäßige Wirk-
stoffspiegel (Estradiol, Estron) aufgebaut und deren bio-
logische Relevanz nachgewiesen werden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß bei vergleichba-
ren Estron- und Estradiolspiegeln im Blut von Frauen nach
oraler Behandlung mit Estradiolvalerat beziehungsweise
Estradiolsulfamat letzteres circa Faktor 10 niedrigere
Spiegel von Estronsulfat induziert. Da dieser Estrogenme-
tabolit im Verdacht steht das Wachstum latent vorhandener
Mammakarzinome zu promovieren, ist die Beobachtung nied-
riger Spiegel von Estronsulfat ein überraschender Vorteil
gegenüber der konventionellen oralen HRT. Hinsichtlich
Estronsulfaterhöhung verhalten sich Estradiolsulfamat und
transdermale Therapie vergleichbar. Dies ist als erhebli-
che Verbesserung oraler Therapiemöglichkeiten anzusehen.

Die vorliegende Erfindung weist gegenüber dem Stand der
Technik eine Reihe von Vorteilen auf. Die vorliegende Er-
findung verbessert konventionelle Strategien der HRT un-
ter allen diskutierten Problembereichen konventioneller
HRT.

Die Compliance wird erhöht. Es wird erfindungsgemäß eine
HRT nachgewiesen, welche die Anwendungsfreundlichkeit der
oralen HRT erhält oder sogar verbessert durch die Option
einer diskontinuierlichen Therapie, zum Beispiel durch
wöchentliche oder monatliche Einnahmeintervalle als Al-
ternative zu täglicher Behandlung.

Auch wird durch die erfindungsgemäße Verwendung die Phar-
makodynamik erheblich verbessert. Die Freisetzung von
Estradiol oder Estron aus Sulfamatprodrug bewirkt, daß
hepatische Estrogenwirkung bei therapeutischen Dosen

nicht zu erwarten ist. Dies ist ein wesentlicher Fortschritt im Vergleich zur konventionellen oralen HRT.

5 Ferner bleiben die Spiegel an Estronsulfat weit unter denen einer konventionellen oralen HRT. Estronsulfat wird von (latenten) Mammakarzinom durch deren hohe Sulfataseaktivität gespalten. Es besteht die Gefahr einer Promotivonswirkung durch konventionelle orale HRT. Diese wird durch die vorliegende Erfindung reduziert.

10 Auch in Bezug auf die Pharmakokinetik weist die erfindungsgemäße Verwendung erhebliche Vorteile auf. Durch erfindungsgemäße langsame Freisetzung aus dem Sulfamatprodrug beim Menschen können sehr gleichmäßige, exakt definierte Spiegel natürlicher Estrogene im Blut aufgebaut werden.

15 Langsame Freisetzung natürlicher Estrogenen, in Verbindung mit einer erfindungsgemäß hohen oralen Bioverfügbarkeit des Steroidanteils des applizierten Estradiolsulfamates, erlaubt die Anwendung in größeren Intervallen.

20 Durch die Höhe der Dosis kann erfindungsgemäß die Dauer der Hormonwirkung gesteuert werden. Sehr niedrige Dosierungen (20-300 µg) sind optimal für 1-3-tägige Behandlungsintervalle, mittlere Dosierungen (0,5-5,0 mg/Tag) eignen sich erfindungsgemäß für 5-10-tägige Behandlungsintervalle, höhere Dosierungen (2,0-20 mg/Tag) sind erfindungsgemäß für Behandlungsintervalle von 20-40 Tagen
30 geeignet

Auch wird die Compliance bei einer zusätzlichen Gestagenbehandlung erheblich verbessert. Die erfindungsgemäße HRT wird in ihrer Akzeptanz verbessert durch Gestagenbehandlung
35 mittels IUS oder Implantat, die gestagene Wirkstoffe nach einmaliger Einbringung durch den Arzt kontinuierlich

über längere Zeit freisetzen. So bleibt erfindungsgemäß der Vorteil der Bequemlichkeit einer diskontinuierlichen Estrogenbehandlung erhalten. In Kombination mit konventioneller Estrogentherapie läßt sich ein entsprechender
5 Vorteil nicht realisieren

Auch wird durch die erfindungsgemäße Gestagenbehandlung die Pharmakodynamik verbessert. Durch niedrige systemische Substanzfreisetzung (Implantat) oder die Beschränkung der Wirkstofffreisetzung auf den Uterus wird die günstige Estrogenwirkung für die HRT nicht beeinträchtigt, Probleme, die sich aus systemischen Gestageneffekten ergeben könnten werden auf ein Minimum reduziert

15 Die Sulfamate der biogenen Estrogene und deren N-Acyl-Derivate sind an sich bekannt. Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise auf synthetischem Wege aus den biogenen Estrogenen. Dabei werden gegebenenfalls ein Teil der freien OH-Gruppen oder andere
20 reaktive Gruppen mit geeigneten Schutzgruppen versehen, welche nach erfolgter Synthese wieder abgespalten werden. Zur Darstellung der N-Acylderivate der Sulfamate werden die entsprechend N-acylierten Amidoschwefelsäurederivate zur Synthese eingesetzt.

25 Die Herstellung der für die erfindungsgemäße Verwendung erforderlichen pharmazeutischen Zusammensetzungen ist dem Fachmann an sich bekannt. Sie entspricht denen, wie sie beispielsweise für die Herstellung von Oralia für die
30 hormonale Kontrazeption bekannt sind.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-
35 technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter

Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pul-
5 ver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln
10 wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden.
15 Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog
20 den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wo-
25 bei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Die Herstellung von Implantaten oder intrauterinen Freisetzungssystemen (IUD) für die Applikation des Gestagens
30 sind dem Fachmann gleichfalls bekannt.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

In den folgenden Beispielen wurde die Bestimmung der
35 Plasmaspiegel der Estrogene mit an sich bekannten und anerkannten, validierten Methoden durchgeführt.

Beispiel 1

Vergleich Estradiolvalerat und Estradiolsulfamat bezüglich induzierter Estronsulfatspiegel bei postmenopausalen Frauen (Fig. 1)

Nach einmaliger oraler Applikation von 2 mg Estradiolvalerat (EV) beziehungsweise 2 mg Estradiolsulfamat steigen die Estronsulfatspiegel im Plasma an. Dieser Anstieg fällt bei EV viel stärker aus, ist aber auch rascher beendet, so daß 48 Stunden nach Applikation die Estronsulfatspiegel nach Estradiolsulfamat höher liegen als nach EV.

Beispiel 2

Vergleich Estradiolvalerat und Estradiolsulfamat bezüglich induzierter Estronspiegel bei postmenopausalen Frauen (Fig. 2)

Nach einmaliger oraler Applikation von 2 mg Estradiolvalerat (EV) beziehungsweise 2 mg Estradiolsulfamat steigen die Estronspiegel im Plasma an. Dieser Anstieg fällt bei EV initial stärker aus, ist aber auch rascher beendet. Bereits 24 Stunden nach Applikation liegen die Estronspiegel nach Estradiolsulfamat höher liegen als nach EV. Diese Erhöhung hält lange an.

Beispiel 3

Vergleich Estradiolvalerat und Estradiolsulfamat bezüglich induzierter Estradiolspiegel bei postmenopausalen Frauen (Fig. 3)

Nach einmaliger oraler Applikation von 2 mg Estradiolvalerat (EV) beziehungsweise 2 mg Estradiolsulfamat steigen die Estradiolspiegel im Plasma an. Dieser Anstieg fällt bei EV schwächer aus, ist auch viel rascher beendet. Auch

eine Woche nach der Behandlung bestehen Estradiolblutspiegel, die deutlich über den Ausgangswerten liegen.

5 Beispiel 4

Mechanismus der Generierung von Estron und Estradiol nach oraler Anwendung von Estradiolvalerat und Estradiolsulfamat (Fig. 4)

10 Durch EV wird im Blut ein „pool“ von Estronsulfat erzeugt. Aus diesem wird durch Hydrolyse Estron freigesetzt, das wiederum zu einem kleinen Anteil zu Estradiol verstoffwechselt wird. Die im Vergleich zu EV sehr niedrigen Spiegel von Estronsulfat nach Estradiolsulfamat,
15 aber die insgesamt höhere Freisetzung (Fläche unter der Kurve) von Estron nach Estradiolsulfamat belegt die direkte Umwandlung des Sulfamates zu therapeutisch relevanten Estrogenen Estron und Estradiol. Estronsulfat ist in diesem Fall nur Hauptmetabolit der aus dem Sulfamat ent-
20 standenen Estrogene.

Beispiel 5

Dauer der Estrogenfreisetzung aus Estradiolsulfamat reflektiert durch erhöhte Estronsulfatspiegel bei postmenopausalen Frauen (Fig. 5)
25

Die mittleren Estronsulfatspiegel von drei postmenopausalen Frauen weisen nach einmaliger Applikation von 2 mg über 600 Stunden eine deutliche Erhöhung gegenüber den
30 Ausgangswerten auf.

Beispiel 6

Estrogenfreisetzung aus Estradiolsulfamat reflektiert durch erhöhte Estronsulfatspiegel bei täglichen sehr niedrigen Dosierungen bei postmenopausalen Frauen

5 (Fig. 6)

Die Figur 6 zeigt die Estronsulfatspiegel unter täglicher Applikation von 0,1 mg Estradiolsulfamat. In den ersten 24 Stunden nach Beginn der Behandlung werden keine deutlichen Erhöhungen gemessen. Bei Behandlungsende bestehen dann deutliche Erhöhungen. Die letzte von 14 Applikationen führte zu einem erkennbaren Anstieg des Estronsulfates im Plasma. Dieser war auch nach sechs Tagen noch nicht verschwunden. Parallel wurden auch relevant erhöhte Estronspiegel im Plasma gemessen. Bei Behandlungsende bestand eine deutlicher Wachstumseffekt am Endometrium in Relation zum Ausgangswert.

10

15

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Hormonsubstitutionstherapie.
- 10 2. Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Homonsubstitutionstherapie.
- 15 3. Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das biogene Estrogensulfamat Estronsulfamat, Estradiolsulfamat, Estriolsulfamat oder ein N-Acylsulfamat von
20 Estron, Estradiol oder Estriol mit bis zu 7 C-Atomen in der Acylkette oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist.
- 25 4. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Applikationen einen Abstand von 2 bis 40 Tagen aufweisen.
- 30 5. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zusätzlich mindestens ein Gestagen appliziert.
- 35 6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cy-

proteronazetat, Chlormadinonazetat, Dienogest,
Drospirenon oder eine Kombination aus zwei oder meh-
reren der genannten Wirkstoffe ist.

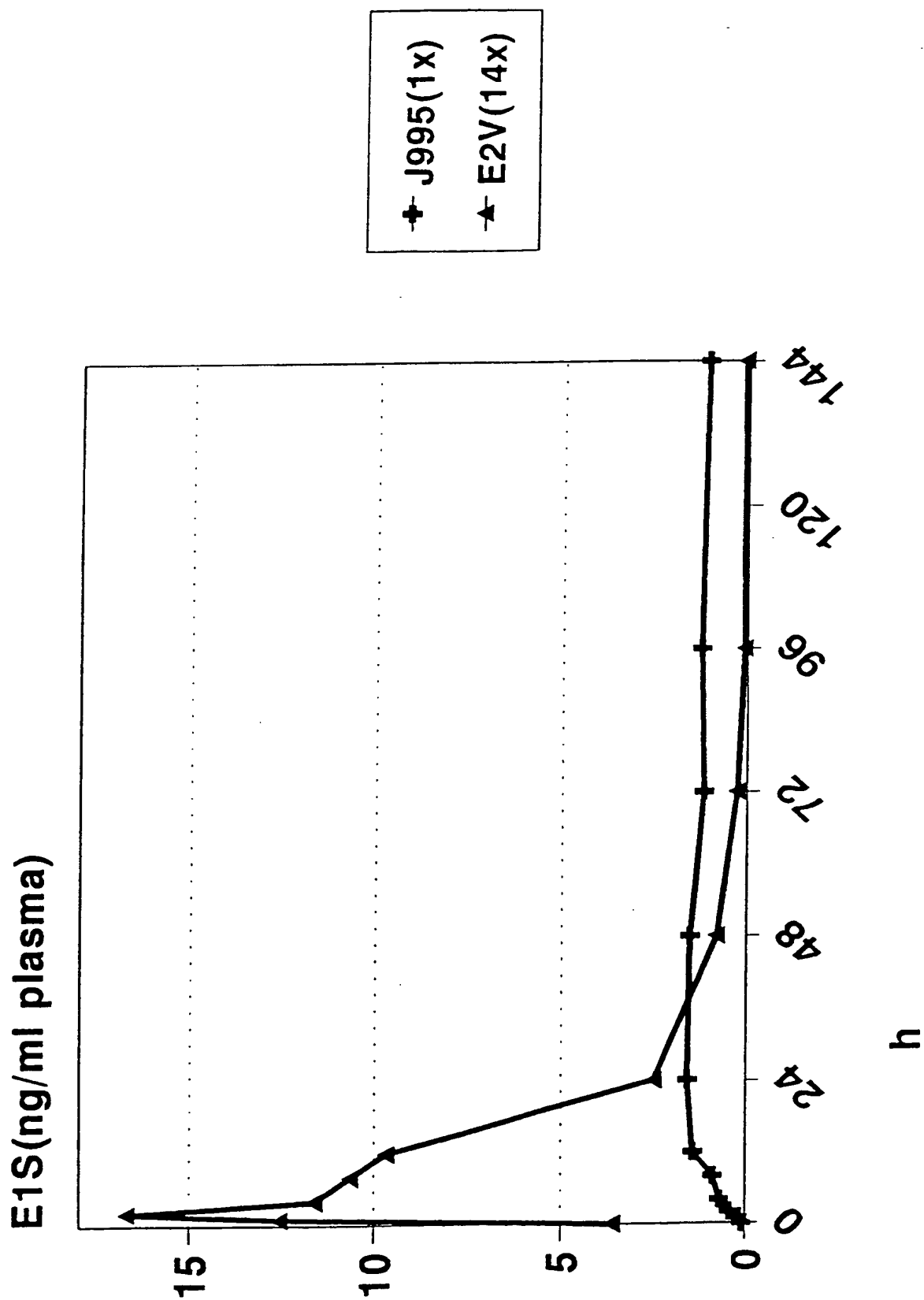
5

7. Verwendung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man das Gestagen kontinuierlich in Form
eines Implantats oder in Form eines intrauterinen
Freisetzungssystems (IUD) oder in Kombination der ge-
nannten Applikationsarten appliziert.

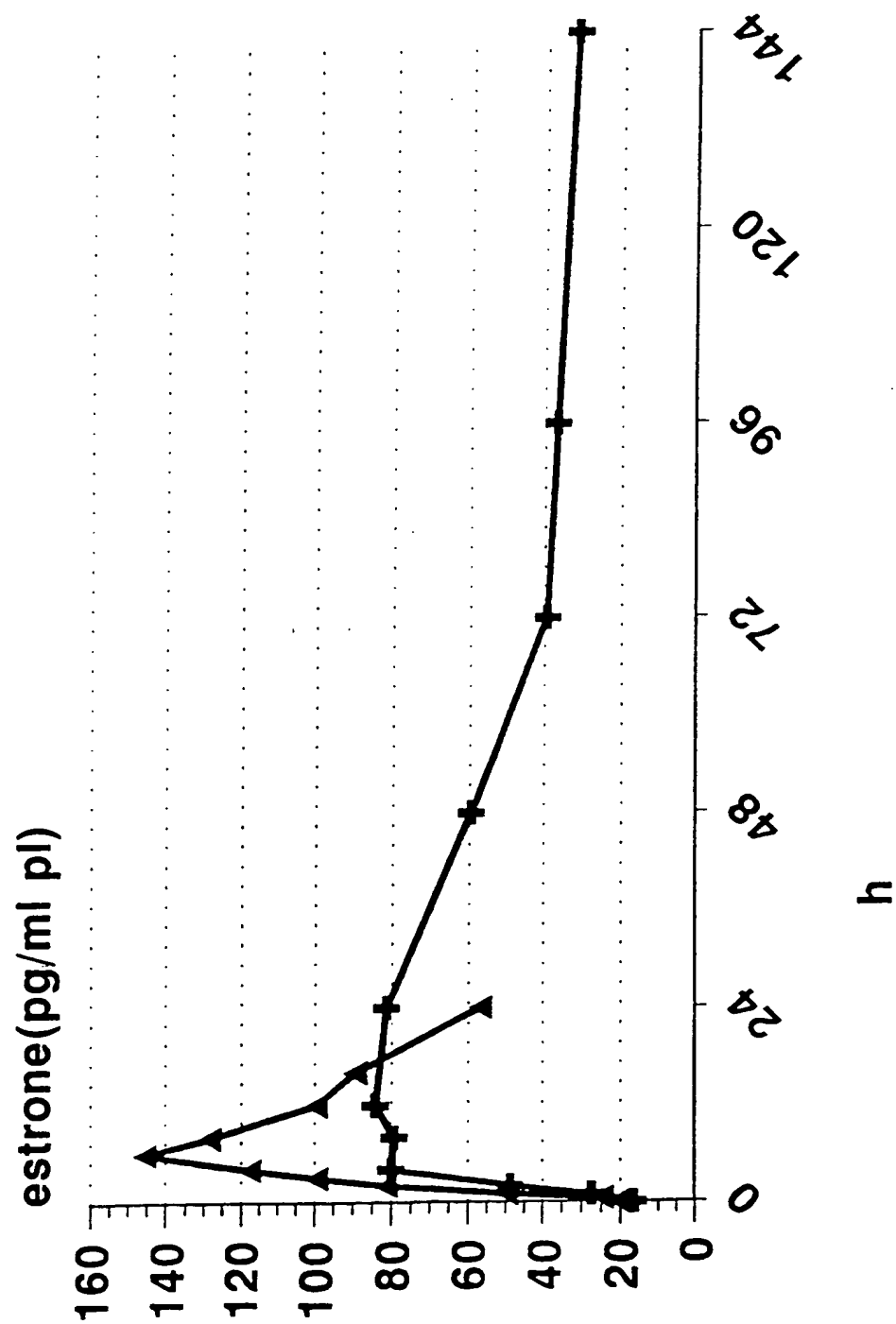
10

15

THIS PAGE BLANK (USPTO)

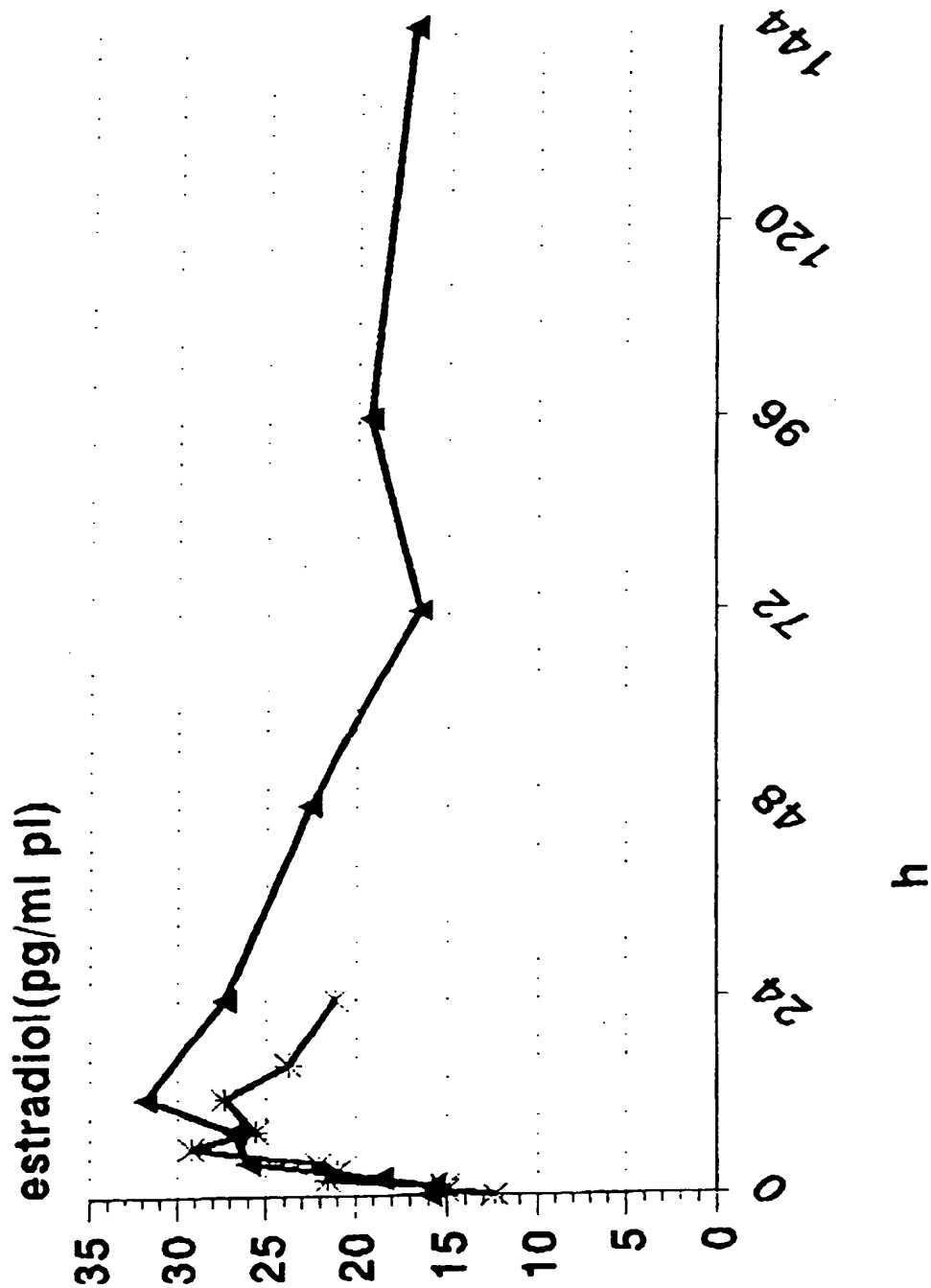
Fig. 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

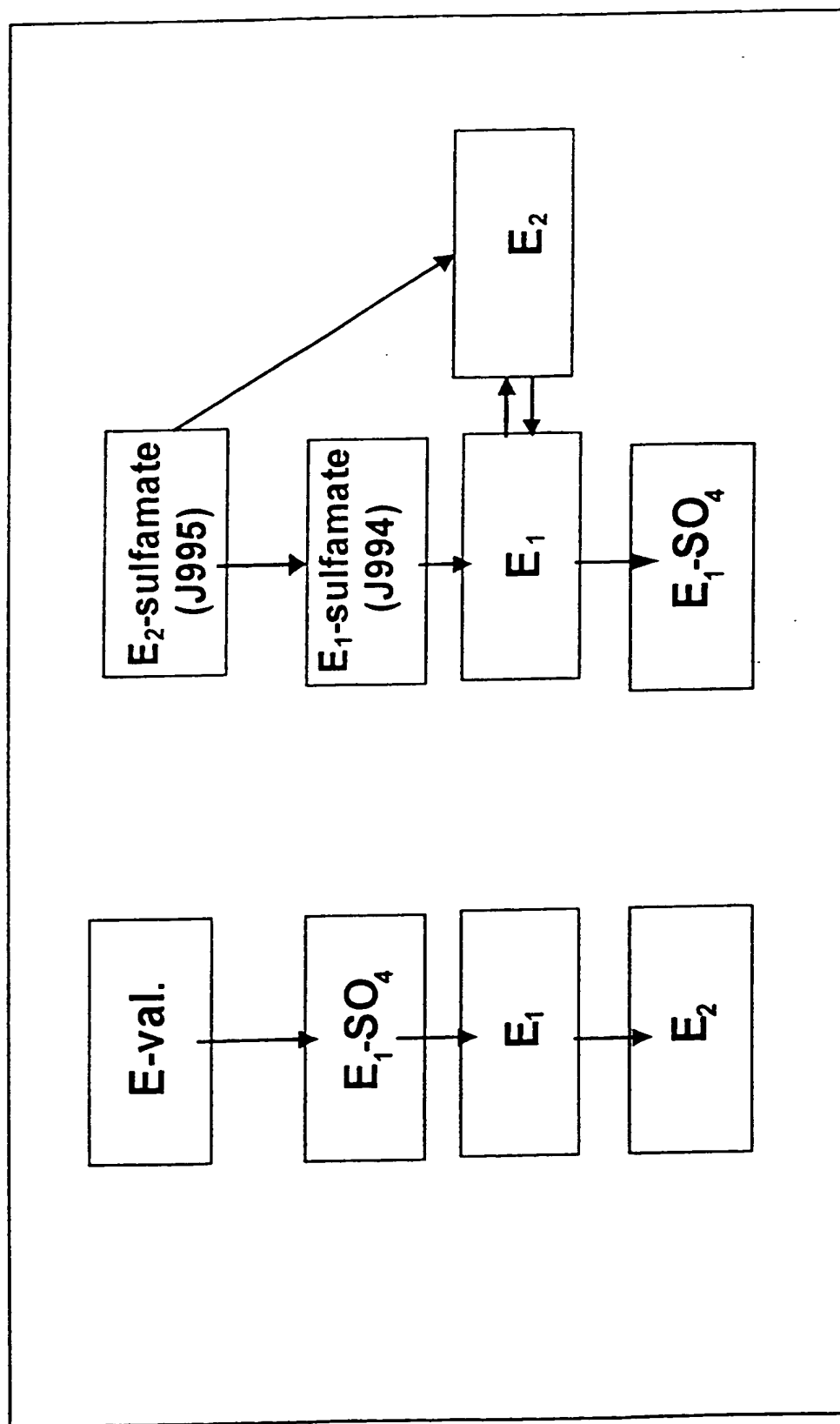
Fig. 2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

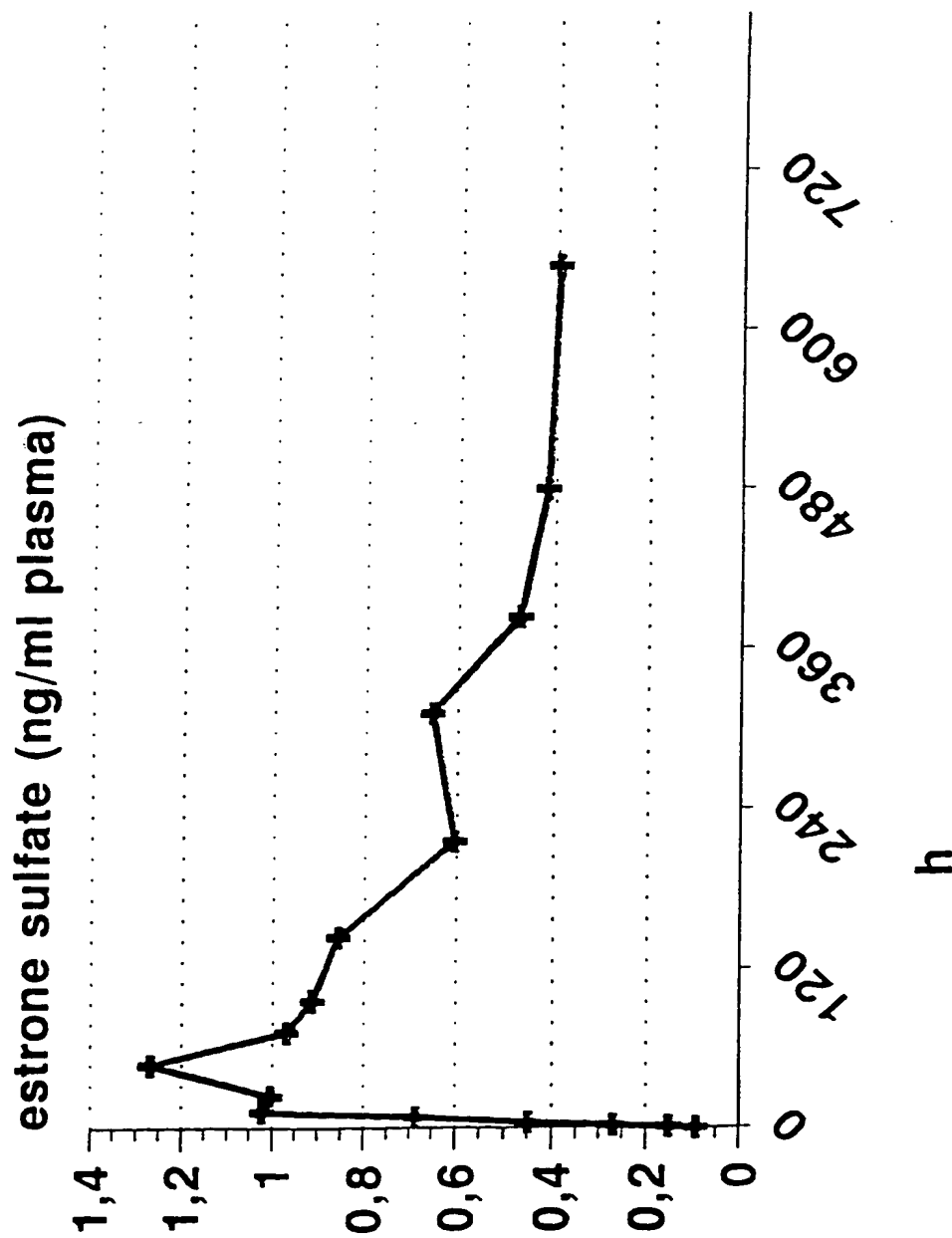
Fig. 3



THIS PAGE BLANK (USPTO)

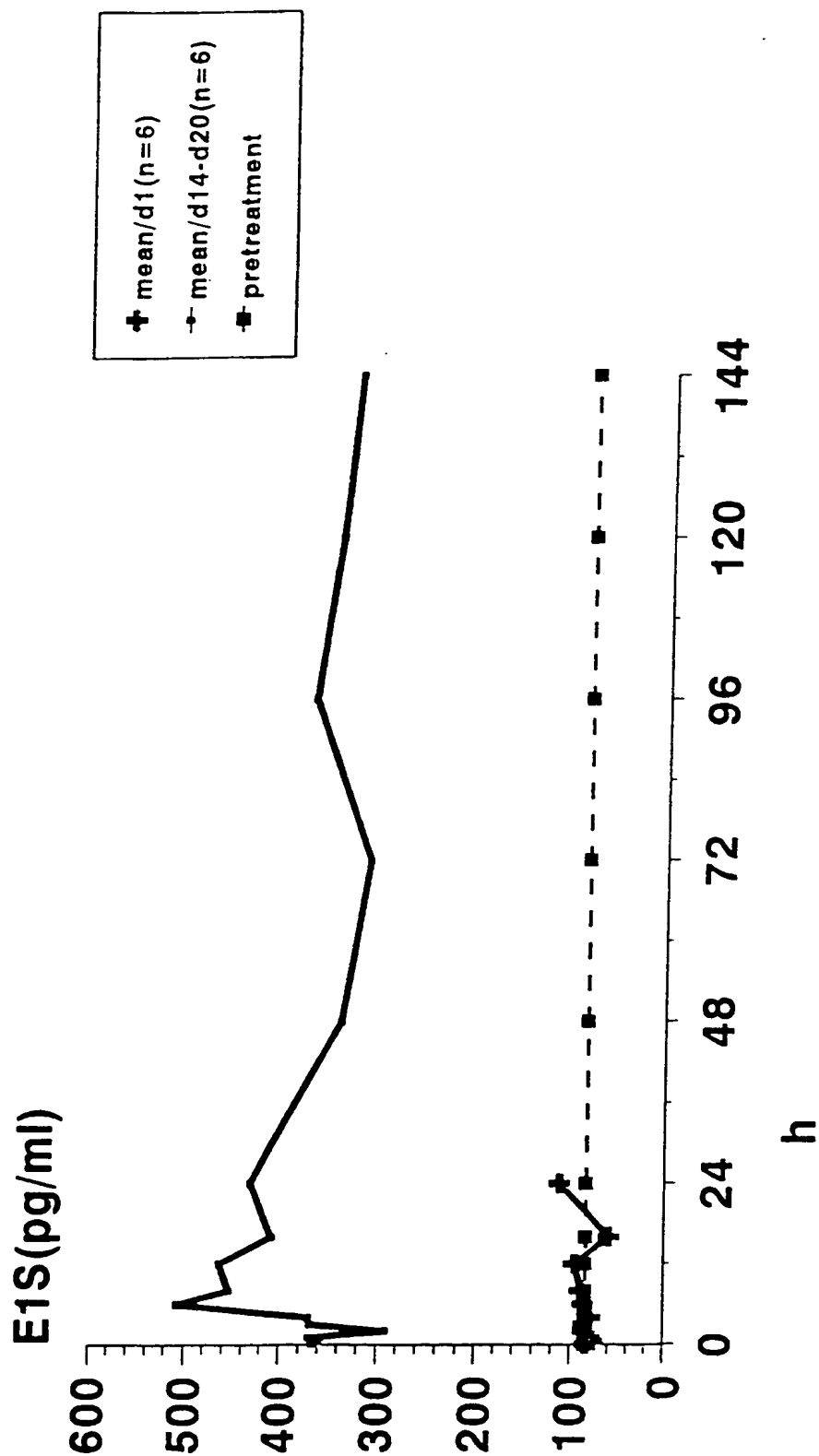
**Fig. 4**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 5

• 2,0mg J995

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 6

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 99/01496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 33589 A (SCHERING AG ;CHWALISZ KRISTOF (DE)) 18 September 1997 (1997-09-18) page 1, paragraph 3 page 10 -page 11; claims 1,4,14,17,18	1-3
Y	ELGER, W. ET AL: "Novel oestrogen sulfamates: a new approach to oral hormone therapy" EXPERT OPINION INVEST. DRUGS, vol. 7, no. 4, 1998, pages 575-589, XP002121926 page 578 page 586; figures 9,10 page 587, right-hand column page 588	1-7

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 November 1999

Date of mailing of the international search report

03/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Brunnauer, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/DE 99/01496

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ELGER, W. ET AL: "Sulfamates of various estrogens are prodrugs with increased systemic and reduced hepatic estrogenicity at oral application." JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, vol. 55, no. 3-4, 1995, pages 395-403, XP002026379 abstract page 398, left-hand column; table 1 page 402, left-hand column	1-7
Y	US 5 633 242 A (OETTEL MICHAEL ET AL) 27 May 1997 (1997-05-27) column 10; claims 1,5	5-7
Y	WO 95 01161 A (LEIRAS OY ; ALLONEN HANNU (FI)) 12 January 1995 (1995-01-12) page 7; claims 1,5,6	5-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/01496

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9733589 A	18-09-1997	DE 19610635 A AU 2691197 A CA 2248841 A EP 0889727 A HU 9901474 A NO 984166 A PL 328809 A	18-09-1997 01-10-1997 18-09-1997 13-01-1999 28-09-1999 10-09-1998 15-02-1999
US 5633242 A	27-05-1997	DE 4429374 C AT 185072 T DE 59506934 D EP 0696454 A JP 8169833 A	01-02-1996 15-10-1999 04-11-1999 14-02-1996 02-07-1996
WO 9501161 A	12-01-1995	AU 7075594 A EP 0708636 A LT 1981 A,B	24-01-1995 01-05-1996 31-01-1995

THIS PAGE BLANK (USPTO)

9
T
09/744574 (5080)
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED
MAY 14 2001
CENTER 1600/290

Applicant's or agent's file reference Je - 15 236 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE99/01496	International filing date (day/month/year) 13 May 1999 (13.05.99)	Priority date (day/month/year) 28 July 1998 (28.07.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/565		
Applicant JENAPHARM GMBH & CO. KG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>9</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 January 2000 (19.01.00)	Date of completion of this report 27 October 2000 (27.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/01496

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-5,7,8,10-17, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages 6,6a,9,9a, filed with the letter of 16 May 2000 (16.05.2000),
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-12, filed with the letter of 19 September 2000 (19.09.2000),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 3/3-6/6, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig 1/6,2/6, filed with the letter of 16 May 2000 (16.05.2000),
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

See separate sheet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

Revised IPER

The amendments submitted with the letters of 16 May 2000 and 19 September 2000 introduce substantive matter which, contrary to PCT Article 34(2)(b) and PCT Rule 70.2(b), goes beyond the disclosure in the international application as filed. The amendments in question are as follows:

1. Description, page 9, lines 24-28

The original description (page 9, lines 13-15) states that the problem addressed by the present invention is that of "overcoming the disadvantages of known hormone replacement therapy". The proposed solution to this problem (page 9, lines 13-19 and 21-24) involves the "use of biogenic oestrogen sulphamates...for oral, discontinuous therapy".

Page 9, lines 24-28 of the present description (submitted with the letter of 16 May 2000) indicates the additional objective of providing a "corresponding pharmaceutical composition". This objective was not disclosed in the version of the description originally filed.

2. Claims 8-12

The original claims and description relate to the use of said oestrogen sulphamates and not to a corresponding pharmaceutical composition in the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

form of exactly defined dosage units. Thus, for example, on page 12 (lines 32-30) of the description, dosage units are indicated for different treatment intervals. However, a corresponding pharmaceutical dosage unit is not disclosed.

The newly added independent Claim 8 is therefore not supported by the features of page 13, lines 32-36 of the description, which speaks merely of a "suitable dosage" of the drug.

3. Figures 1-2

- 3.1 The original Figure 1 relates to a comparison of oestradiol valerate and oestradiol sulphamate with respect to induced oestrone sulphate levels after one oral application.

Figure 1 submitted with the letter of 16 May 2000 describes in addition the oestrone sulphate levels after a 14-day treatment.

Administering oestradiol valerate or oestradiol sulphamate over 14 days is not disclosed in the legend of Figure 1 (description, page 15, lines 1-13).

- 3.2 Figure 2 submitted with the letter of 16 May 2000 consists of two figures. It appears that the lower of the two figures is Figure 3. The legend of Figure 3 (description, page 15, lines 28-31) relates merely to the upper of the newly submitted Figure 2.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 99/01496**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7 (see also Box V, point 4)	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. The report makes reference to the following documents:

D1: WO-A-97/33589

D2: Expert Opinion Invest. Drugs (1989), 7 (4), pp. 575-589

D3: Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology (1995), 55, (3-4), pp. 395-403

D4: US-A-5 633 242

D5: WO-A-95/01161.

2. Novelty (PCT Article 33(2))

Claims 1-7 are novel (PCT Article 33(2)).

3. Inventive step (PCT Article 33(3))

Claims 1-7 are inventive (PCT Article 33(3)) for the following reasons.

Document D1 (page 1, third section/pages 10-11, Claims 1, 4, 14, 17, 18) refers to the combined administration of an oestrogen, for example, in the form of orally administered biogenic sulphamates,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

and a progesterone antagonist in the context of sequential hormone replacement therapy. Oestrone sulphamate and oestradiol sulphamate, *inter alia*, are cited as possible sulphamates. The oestrogen component is administered once daily.

Document D2 provides an overview of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of biogenic oestrogen sulphamates.

Results of tests on rats show that oestrogen sulphamates are prodrugs (page 578) and are more liver-tolerable than unsubstituted oestrogens (page 587, right-hand column). Orally administered oestrogen sulphamate is stored immediately after resorption - bypassing the liver - in erythrocytes (pages 582-584). This involves less metabolism and thus considerably fewer doses are required for the same effect compared to the standard oestrogens. The improved liver-tolerability also results therefrom. Pharmacokinetic studies with oestradiol sulphamate on rats (Figures 9 and 10, page 586) showed, however, that the plasma level of the oestrogens was already close to the base line after 24 hours. In contrast, oestradiol and oestrone remain in the blood for longer after a single administration. The authors conclude therefrom that long-lasting oestrogen effects cannot be expected from a single administration of these sulphamates, not even after the doses are increased.

In conclusion (page 588), the authors indicate the advantages of administering oestradiol sulphamate in the context of hormone replacement therapy with respect to the lower dose required and the improved effectiveness and tolerability.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Document D3 (abstract and page 398, Table 1 and left-hand column) discusses the results of animal testing showing the improved pharmacokinetic properties of oestrogen sulphamates compared to standard oestrogens. The studies were carried out on ovariectomised rats. Ethinyl oestradiol, oestrone and oestradiol and the sulphamates thereof were administered daily and orally over a period of seven days. The authors propose that, in the context of hormone replacement therapy, standard oestrogens be replaced by the advantageous oestrogen sulphamates (page 402, left-hand column).

Documents D1-D3 differ from Claims 1-7 of the present application in that:

- 1) said biogenic oestrogen sulphamates are administered once daily and not at intervals of between 2 and 40 days (Claims 1-5) and that
- 2) the additional administration of a gestagen (Claims 3-5) is not explicitly disclosed.

With respect to documents D1-D3, the problem addressed by the present application can be considered that of developing a suitable administration model with respect to biogenic oestrogen sulphamates to be used for hormone replacement in human beings.

The problem is solved as per Claims 1-7 in that said biogenic oestrogen sulphamates are administered at intervals of 2 to 40 days and together with a gestagen (Claims 3-5).

The solution proposed in Claims 1-7 is inventive (PCT Article 33(3)) since, as per documents D1-D3,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

it was not to be expected that the discontinuous use of oestrogen sulphamates in human beings would bring about the desired continuous oestrogen level in the plasma. In contrast, the teaching of D2 would instead lead a person skilled in the art to administer oestrogen sulphamates at least once daily, since the corresponding animal testing showed that the sulphamates had already finished releasing oestrogen after 24 hours.

Furthermore, it was possible to show in a surprising manner that said discontinuous application of biogenic oestrogen sulphamates at intervals of 2 to 40 days brings about the desired continuous oestrogen levels in human beings.

The combined administration of a biogenic oestrogen and a gestagen during hormone replacement therapy is proposed in document D4 (Claims 1 and 5, column 10) and a corresponding system is disclosed in document D5 (page 7, Claims 1, 5 and 6). However, neither D4 nor D5 teaches the claimed discontinuous application of said oestrogen sulphamates.

4. The PCT does not contain uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 1 to 7 in their present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01496

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The content of Figures 1-2 does not match the respective legends indicated on page 15 of the description (PCT Article 6) (see also Box I, point 3.3).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

- (51) International patent classification⁷: A61K 31/565 A1
- (11) International publication number: WO 00/06175
- (43) International publication date: February 10, 2000
(2/10/2000)
- (21) International file number: PCT/DE99/01 496
- (22) International application date: May 13, 1999 (5/13/99)
- (30) Priority data: 198 34 931.9 July 28, 1998 (7/28/98) DE
- (71) Applicant (for all designated countries except US):
JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-
07745 Jena (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/applicants (only for US):
ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemer Allee 12b, D-14195 Berlin
(DE). LÄHTEENMÄKI, Pekka [FI/FI]; Luotsinkatu 20, FIN-20900
Turku (FI). LEHTINEN, Matti [FI/FI]; Kirjosieponkatu 2,
FIN-20760 Piispanristi (FI). REDDERSEN, Gudrun [DE/DE];
Friedrich-Engels-Strasse 10, D-07749 Jena (DE). ZIMMERMANN,
Holger [DE/DE]; Triniusstrasse 12, D-98693 Ilmenau-Roda
(DE). OETTEL, Michael [DE/DE]; Beethovenstrasse 30, D-07743
Jena (DE). SCHWARZ, Sigfrid [DE/DE]; Ottogerd-Mühlmann-
Strasse 17, D-07743 Jena (DE).
- (74) Attorney: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129
Berlin (DE).
- (81) Designated countries: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU,
CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV,
MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA,
US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD,
SL, SZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,

11/18/1900

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

With international search report.

Before expiration of the time limit allowed for amendment of the claims. It will be republished if amendments are made.

(54) Title: USE OF BIOGENIC ESTROGEN SULFAMATES FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY

(57) Abstract

Described is the use of biogenic estrogen sulfamates for oral, intermittent administration for hormone replacement therapy (HRT). The intermittent administration takes place at intervals of 2 to 40 days. The additional administration of gestagens, preferably continuously in the form of an implant or in the form of an intrauterine release system (IUD), is also provided. As biogenic estrogen sulfamates, estrone sulfamate, estradiol sulfamate, estriol sulfamate or an N-acylsulfamate of estrone, estradiol or estriol with up to 7 C atoms in the acyl chain or a combination of two or more of the above-mentioned active ingredients are used.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FOR INFORMATION ONLY

Codes used for identifying PCT member countries on the head sheets of the publications of international applications according to the PCT.

AL	Albania
AM	Armenia
AT	Austria
AU	Australia
AZ	Azerbaijan
BA	Bosnia-Herzegovina
BB	Barbados
BE	Belgium
BF	Burkina Faso
BG	Bulgaria
BJ	Benin
BR	Brazil
BY	Belarus
CA	Canada
CF	Central African Republic
CG	Congo
CH	Switzerland
CI	Ivory Coast
CM	Cameroon
CN	China
CU	Cuba
CZ	The Czech Republic
DE	Germany
DK	Denmark
EE	Estonia
ES	Spain
FI	Finland
FR	France
GA	Gabon
GB	United Kingdom
GE	Georgia
GH	Ghana
GN	Guinea
GR	Greece
HU	Hungary
IE	Ireland
IL	Israel
IS	Iceland
IT	Italy
JP	Japan
KE	Kenya
KG	Kyrgyzstan
KP	Democratic People's Republic of Korea
KR	Republic of Korea
KZ	Kazakhstan
LC	St. Lucia

STANDARD
OFFICE OF THE
COMMISSIONER OF PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20540

THIS PAGE BLANK (USPTO)

LI	Liechtenstein
LK	Sri Lanka
LR	Liberia
LS	Lesotho
LT	Lithuania
LU	Luxembourg
LV	Latvia
MC	Monaco
MD	Republic of Moldova
MG	Madagascar
MK	the former Yugoslavian Republic of Macedonia
ML	Mali
MN	Mongolia
MR	Mauritania
MW	Malawi
MX	Mexico
NE	Niger
NL	The Netherlands
NO	Norway
NZ	New Zealand
PL	Poland
PT	Portugal
RO	Romania
RU	Russian Federation
SD	Sudan
SE	Sweden
SG	Singapore
SI	Slovenia
SK	Slovakian Republic
SN	Senegal
SZ	Swaziland
TD	Chad
TG	Togo
TJ	Tajikistan
TM	Turkmenistan
TR	Turkey
TT	Trinidad and Tobago
UA	The Ukraine
UG	Uganda
US	United States of America
UZ	Uzbekistan
VN	Vietnam
YU	Yugoslavia
ZW	Zimbabwe

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

09 / 7 4 4 5 7 4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Je - 15 236 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/ 01496	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/05/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/07/1998
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.



Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.



Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

VERWENDUNG VON BIOGENEN ESTROGENSULFAMATEN ZUR HORMONSUBSTITUTIONSTHERAPIE

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 05 JUL 2000

WIPO

PCT



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Je - 15 236 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01496	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/05/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 28/07/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/565		
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 8 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 19/01/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 0 3. 07. 00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Brunbauer, H Tel. Nr. +49 89 2399 8338 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01496

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-5,7,8,10-17 ursprüngliche Fassung

6,6a,9,9a eingegangen am 16/05/2000 mit Schreiben vom 16/05/2000

Patentansprüche, Nr.:

1-10 eingegangen am 16/05/2000 mit Schreiben vom 16/05/2000

Zeichnungen, Blätter:

3-6 ursprüngliche Fassung

1,2 eingegangen am 16/05/2000 mit Schreiben vom 16/05/2000

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

siehe Beiblatt

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 6-10.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01496

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 6-10 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-5
	Nein: Ansprüche	---
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	---
	Nein: Ansprüche	1-5
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	siehe Abschnitt V. 4.
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Abschnitt I

Die mit Schreiben vom 16.5.2000 eingereichten Änderungen bringen Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34 (2) b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Es handelt sich dabei um folgende Änderungen:

1) Beschreibung Seite 9, Zeile 24-28

Die in der ursprünglichen Beschreibung (Seite 9, Zeile 13-15) enthaltene Aufgabe vorliegender Erfindung bezieht sich auf das ".. Überwinden der Nachteile der bekannten Hormonsubstitutionstherapie..". Die vorgeschlagene Lösung des Problems (Seite 9, Zeile 13-19 und 21-24) umfasst die "Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten.. zur oralen, diskontinuierlichen Therapie."

Auf Seite 9, Zeile 24-28 der aktuellen Beschreibung (mit Schreiben vom 16.5.2000) ist als zusätzliche Aufgabe das Bereitstellen einer "..entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzung .." eingefügt.

2) Ansprüche 6-10

Die ursprünglichen Ansprüche sowie die Beschreibung beziehen sich auf die Verwendung besagter Estrogensulfamate und nicht auf eine entsprechende pharmazeutische Zusammensetzung. So werden beispielsweise auf Seite 12 (Zeile 32-30) der Beschreibung Dosierungsempfehlungen für unterschiedliche Behandlungsintervalle angegeben. Eine entsprechende pharmazeutische Dosierungseinheit ist jedoch nicht offenbart.

Der neu angefügte unabhängige Anspruch 6 ist daher nicht durch die Merkmale der Beschreibung Seite 12, Zeile 32-30 gestützt.

3) Abbildungen 1-2 (Figur 1, 2)

Die ursprüngliche Figur 1 bezieht sich auf einen Vergleich von Estradiolvalerat und Estradiolsulfamat bezüglich induzierter Estronsulfatspiegel nach einmaliger oraler Applikation (siehe auch Beschreibung Seite 15, Zeile 1-13).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Die mit Schreiben vom 16.5.2000 eingereichte Figur 1 beschreibt darüberhinaus die Estronsulfatspiegel nach 14-tägiger Behandlung.

Die mit Schreiben vom 16.5.2000 eingereichte Figur 2 besteht aus 2 Abbildungen, wobei es scheint, daß die untere der 2 Abbildungen die Figur 3 darstellt.

Dieser internationale, vorläufige Prüfbericht bezieht sich daher lediglich auf die Ansprüche 1-5.

Abschnitt III

Die Ansprüche 1-5 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34 (4) (a) (i) PCT).

Abschnitt V

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 97/33589 A

D2: Expert Opinion Invest. Drugs (1989), 7 (4), pp. 575-589

D3: Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology (1995), 55 (3-4), pp. 395-403

D4: US 5 633 242 A

D5: WO 95/01161 A

2. Neuheit gemäß Artikel 33(2) PCT

Die **Ansprüche 1-5 sind neu** im Sinne des Artikels 33(2) PCT.

3. Erfinderische Tätigkeit gemäß Artikel 33(3) PCT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Die **Ansprüche 1-5** sind aus folgenden Gründen **nicht erfinderisch** im Sinne des Artikels 33(3) EPC.

Dokument D1 (Seite 1, 3. Abschnitt / Seite 10-11, Ansprüche 1, 4, 14, 17, 18) verweist auf die kombinierte Gabe eines Estrogens, z.B. in Form von oral zu applizierenden biogenen Sulfamaten, und eines Progesteronantagonisten im Rahmen der sequentiellen Hormonsubstitutionstherapie. Unter den möglichen Sulfamaten werden u.a. Estronsulfamat und Estradiolsulfamat genannt. Die Estrogenkomponente wird hierbei einmal täglich verabreicht.

Dokument D2 stellt einen Übersichtsartikel bezüglich Pharmakodynamik und Pharmakokinetik biogener Estrogensulfamate dar. Ergebnisse an Ratten zeigten, daß Estrogensulfamate prodrugs darstellen (Seite 578) und besser leberverträglich sind als die unsubstituierten Estrogene (Seite 587, rechte Spalte). Oral appliziertes Estrogensulfamat wird sogleich nach der Resorption - unter Umgehung der Leber - in Erythrocyten gespeichert (Seiten 582-584). Dadurch wird weniger verstoffwechselt, weshalb wesentlich geringere Dosen im Vergleich zu den herkömmlichen Estrogenen für denselben Effekt erforderlich sind. Auch die bessere Leberverträglichkeit läßt sich hieraus ableiten. Pharmakokinetische Studien mit Estradiolsulfamat an Ratten (Figur 9 und 10, Seite 586) zeigten allerdings, daß die Plasmaspiegel bereits nach 24 Stunden nahe der Ausgangslinie lagen. Im Gegensatz hierzu zeigten Estradiol und Estron länger anhaltende Blutspiegel nach einmaliger Gabe. Die Autoren schließen hieraus, daß langanhaltende Estrogeneffekte nicht durch eine einmalige Verabreichung dieser Sulfamate, auch nicht nach Gabe höherer Dosen, zu erwarten sind.

Zusammenfassend (Seite 588) weisen die Autoren auf die Vorteile der Gabe von Estradiolsulfamat im Rahmen der Hormonsubstitutionstherapie bezüglich der geringeren erforderlichen Dosis, verbesserten Wirksamkeit und Verträglichkeit hin.

Dokument D3 (Abstrakt und Seite 398, Tabelle 1 und linke Spalte) referiert über die Ergebnisse von tierexperimentiellen Untersuchungen, die die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften von Estrogensulfamaten im Vergleich zu herkömmlichen Estrogenen zeigen. Die Studien wurden an ovariectomierten

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ratten durchgeführt. Ethinylestradiol, Estron und Estradiol sowie deren Sulfamate wurden hierbei täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen oral verabreicht. Die Autoren schlagen vor, die herkömmlichen Estrogene durch die vorteilhaften Estrogensulfamate im Rahmen der Hormonsubstitutionstherapie zu ersetzen (Seite 402, linke Spalte).

Die Dokumente D1 - D3 unterscheiden sich von den Ansprüchen 1-5 vorliegender Anmeldung darin, daß:

- 1) die Applikation besagter biogener Estrogensulfamate einmal täglich erfolgt und nicht in einem Abstand von 2 bis 40 Tagen (Ansprüche 1-5) und
- 2) daß die zusätzliche Gabe eines Gestagens (Ansprüche 3-5) nicht explizit offenbart ist.

In Hinblick auf die Dokumente D2 und D3 kann das Problem vorliegender Anmeldung darin gesehen werden, ein geeignetes Applikationsschemata bezüglich biogener Estrogensulfamate für die Anwendung am Menschen zur Hormonsubstitution zu entwickeln. Gemäß der Ansprüche 1-5 wird das Problem dadurch gelöst, besagte biogene Estrogensulfamate in einem Abstand von 2 bis 40 Tagen zu verabreichen sowie zusammen mit einem Gestagen (Ansprüche 3-5).

Gemäß der Beschreibung sind jedoch keine entsprechenden Daten verfügbar, die die Lösung der Aufgabe durch besagte diskontinuierliche Applikation von biogenen Estrogensulfamaten mit einem Abstand von 2-40 Tagen zeigen würden. In den Beispielen 1-5 (Beschreibung, Seite 15-16) wurden besagte Sulfamate einmalig verabreicht, gemäß Beispiel 6 (Anmeldung, Seite 17) einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen. Keines der Beispiele wurde mit einem mindestens 2 tägigen Applikationsabstand durchgeführt. Die Ansprüche 1-5 sind daher nicht erfinderisch gemäß den Voraussetzungen des Artikels 33(3) PCT.

Ferner wird die kombinierte Gabe mit einem Gestagen (**Ansprüche 3-5**) als **nicht erfinderische** Modifikation betrachtet. Zudem offenbart bereits Dokument D4 (Ansprüche 1 und 5, Spalte 10) die

THIS PAGE BLANK (USPTO)

kombinierte Gabe eines biogenen Estrogens und einer Gestagenkomponente (z.B. Chlormadinonazetat, Dienogest) zur Hormonsubstitutionstherapie. Der Fachmann würde durch die Kombination mit der Lehre aus D1-D3 dazu geführt werden, anstelle des Estrogens das entsprechende Sulfamat in Betracht zu ziehen.

Die Verwendung eines intrauterinen Freisetzungssystems zur Gestagenapplikation ist ebenfalls eine für den Fachmann nicht erfinderische Modifikation. Ein entsprechendes System ist bereits in Dokument D5 vorgeschlagen (Seite 7, Ansprüche 1, 5 und 6).

4. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1-5 gewerblich anwendbar sind, enthält der PCT keine eindeutigen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Abschnitt VII

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D3 und D5 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Patentansprüche

1. Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Homonsubstitutionstherapie, wobei die einzelnen Applikationen einen Abstand von 2 bis 40 Tagen aufweisen.
2. Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das biogene Estrogensulfamat Estronsulfamat, Estradiolsulfamat, Estriolsulfamat oder ein N-Acylsulfamat von Estron, Estradiol oder Estriol mit bis zu 7 C-Atomen in der Acylkette oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist.
3. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zusätzlich mindestens ein Gestagen appliziert.
4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat, Dienogest, Drospirenol oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist.
5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man das Gestagen kontinuierlich in Form eines Implantats oder in Form eines intrauterinen Freisetzungssystems (IUD) oder in Kombination der genannten Applikationsarten appliziert.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein biogenes Estrogen gegebenenfalls in

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelne Dosierungseinheit 20 - 300 µg biogenes Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 1 bis 3 Tagen, 0,5 - 5,0 mg biogenes Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 5 bis 10 Tagen oder 2,0 - 20 mg biogenes Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 20 bis 40 Tagen beträgt.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das biogene Estrogensulfamat Estronsulfamat, Estradiolsulfamat, Estriolsulfamat oder ein N-Acylsulfamat von Estron, Estradiol oder Estriol mit bis zu 7 C-Atomen in der Acylkette oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 6 und/oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß man zusätzlich mindestens ein Gestagen appliziert.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat, Dienogest, Drospirenon oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man das Gestagen ~~kontinuierlich in Form eines Implantats oder in Form~~ eines intrauterinen Freisetzungssystems (IUD) oder in Kombination der genannten Applikationsarten appliziert.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4-18 mal stärker estrogen wirksam als oral verabreichte natürliche Estrogene (Campbell, S. et al. ibid.). Es liegt also eine sehr ungünstige Dissoziation von Eigenschaften vor, da die erwünschten systemischen Effekten (Effekte in Genitaltrakt, Knochen, zentralem Nervensystem) gegenüber den unerwünschten hepatischen zurücktreten.

In der HRT und für die Kontrazeption werden Estrogene ganz überwiegend in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt, z. B. Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cyproteronazetat., Chlormadinonazetat, Dienogest, Drospirenone. Eine derartige Kombination von Estrogen mit einem Gestagen wird beispielsweise in der US-PS 5,633,242 beschrieben. Im Falle einer kontrazeptiven Strategie wird durch die Kombination von Estrogen und Gestagen ein Synergismus bei der Unterdrückung der Ovulation erreicht. Ein zweiter wichtiger Aspekt der Kombination von Estrogen und Gestagen ist die Umwandlung der Uterusschleimhaut in Analogie zu den Vorgängen, die physiologischerweise in der Lutealphase des normalen Zyklus ablaufen.

Die Interaktion beider Hormontypen verhindert ein Überschießen von Estrogeneffekten in diesem Gewebe, die erwiesenermaßen die Entstehung von Endometriumskarzinomen begünstigen. Zudem wird das Endometrium in einen Zustand versetzt, der nach dem Absetzen der Behandlung zu einer „menstruellen“ Blutung führt.

In der HRT ist der entscheidende Aspekt der Kombination mit einem Gestagen die Hemmung der Proliferationswirkung im Endometrium. Die sonstigen Interaktionen dieser Kombination sind für die Erreichung der therapeutischen Ziele ohne Belang oder sogar problematisch. Es ist in der medizinischen Wissenschaft nicht umstritten, daß bei dispo-

--- FOLGES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

nierten Frauen durch die Kombination mit einem Gestagen
der positive Effekt einer Estrogengehandlung stark beein-

GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Verlassen der Therapie führen, so daß der Nutzen der HRT für Gesundheit und Lebensqualität verloren geht.

5 Aus der WO-A 9501161 ist eine Packung zur Verwendung bei der Hormonsubstitutionstherapie bekannt, bei der Estroge-
ne, insbesondere Estradiol in Form eines subdermalen Im-
plantats verabreicht wird, zusammen mit einem Progestin,
welches mittels eines intrauterinen Freisetzungssystems
10 verabreicht wird. Eine derartige Packung hat den Nach-
teil, daß jedenfalls das Implantat durch einen Arzt ein-
gesetzt werden muß.

Ein weiterer Versuch, die Nachteile der Hormonsubstituti-
onstherapie zu überwinden, besteht gemäß der WO 97/33589
15 in der Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten. Deren
positive Eigenschaften werden in Expert Opinion Invest.
Drugs (1989), 7 (4), pp. 575-589 und Journal of Steroid
Biochemistry and Molecular Biology (1995), 55 (3-4), pp.
395-403, beschrieben, wobei Versuche an Ratten zugrunde
20 gelegt wurden. Nachteilig ist gemäß den Versuchsergebnis-
sen jedoch, daß eine tägliche oder sogar mehrmals tägliche
orale Gabe notwendig erscheint.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein geeignetes
25 Applikationsschema für biogene Estrogensulfamate und eine
entsprechende pharmazeutische Zusammensetzung für die An-
wendung am Menschen zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT)
zu schaffen.

30 Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Verwendung von
biogenen Estrogensulfamaten zur oralen Hormonsub-
stitutionstherapie in einem Abstand von 2 bis 40 Tagen
und einer entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzung
gelöst, bei der die einzelne Dosierungseinheit 20 - 300
35 µg biogenes Estrogensulfamat für einen Applikationsab-
stand von 1 bis 3 Tagen, 0,5 - 5,0 mg biogenes Estrogen-

ADVANCED CLIN7

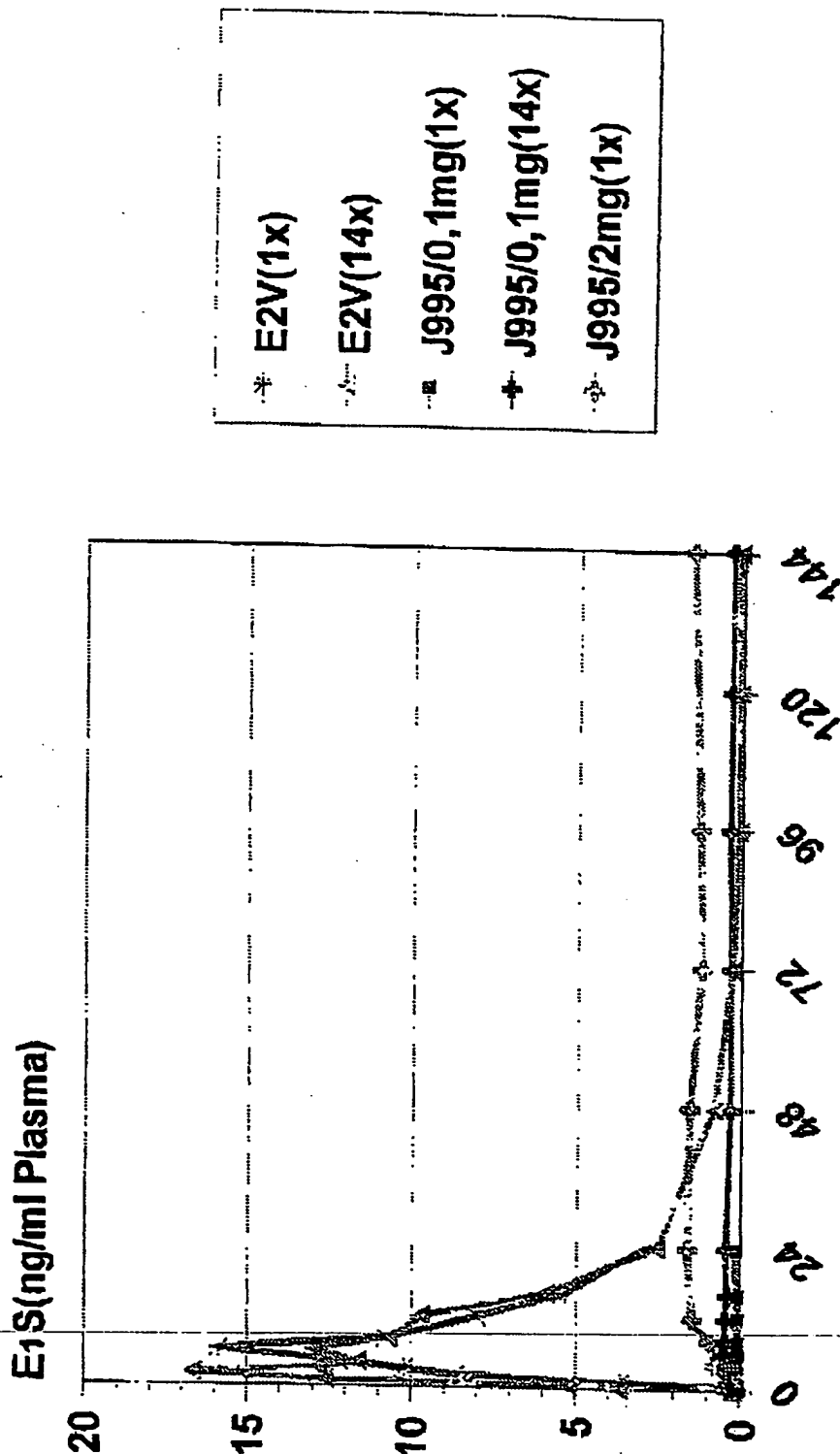
THIS PAGE BLANK (USPTO)

sulfamat für einen Applikationsabstand von 5 bis 10 Tagen oder 2,0 - 20 mg biogenes Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 2 bis 40 Tagen beträgt.

- 5 Es ist erfindungsgemäß bevorzugt, daß das biogene Estrogensulfamat Estronsulfamat, Estradiolsulfamat, Estriolsulfamat oder ein N-Acylsulfamat von Estron, Estradiol oder Estriol mit bis zu 7 C-Atomen in der Acylkette oder
- 10 eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist. Besonders bevorzugt sind N-Acetyl- und N-Propionylderivate der Sulfamate.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Estronsulfatspiegel von Estradiolsulfamat (J995) bzw. Estradiolvalerat (E2V) nach einmaliger Verabreichung bzw. in der Auswaschphase nach 14-tägiger täglicher Behandlung: Erhöhte Östronsulfatspiegel reflektieren die anhaltende hydrolytische Spaltung von Östronsulfamat, die Östradiol und Östron und schließlich Östronsulfat generiert.



Stunden nach Applikation

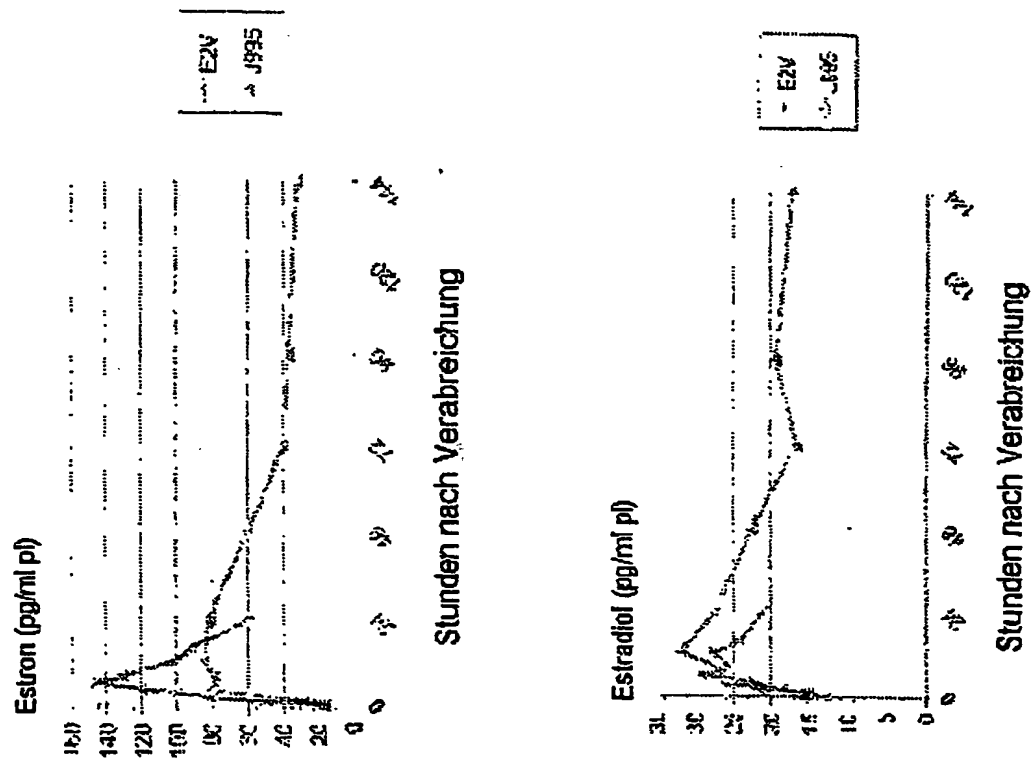
EnTec
ME97006R

Figur 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Figur 2

**Estron und Estradiolspiegel in menopausalen Frauen
nach einer einzelnen oralen Dosis von 2mg Estradiolsulfamat (J995)
und 2mg Estradiol Valerat (E₂V)**



THIS PAGE BLANK (USPTO)

15

9 / 7 4 4 5 7 4

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

REC'D 31 OCT 2000

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT PCT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Je - 15 236 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/ DE 99/ 01496	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/05/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/07/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <p style="text-align: center;">A61K31/565</p>		
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG et al.		


1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser **BERICHT** umfaßt insgesamt 9 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☐ Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

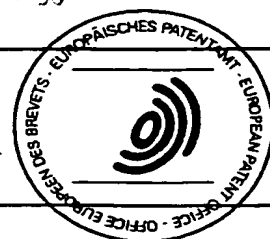
Diese Anlagen umfassen insgesamt 9 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

CORRECTED
VERSION

Datum der Einreichung des Antrags 19/01/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27. 10. 00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter J. Thornton-Ben Thijl



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01496

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-5,7,8,10-17 ursprüngliche Fassung

6,6a,9,9a eingegangen am 16/05/2000 mit Schreiben vom 16/05/2000

Patentansprüche, Nr.:

1-12 eingegangen am 22/09/2000 mit Schreiben vom 19/09/2000

Zeichnungen, Blätter:

3/3-6/6 ursprüngliche Fassung

1/6,2/6 eingegangen am 16/05/2000 mit Schreiben vom 16/05/2000

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

siehe Beiblatt

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-7
	Nein: Ansprüche	-----
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-7
	Nein: Ansprüche	-----
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-7 (siehe auch Abschnitt V. 4.)
	Nein: Ansprüche	-----

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Aktualisierter IPER

Abschnitt I

Die mit Schreiben vom 16.5.2000 und 19.9.2000 eingereichten Änderungen bringen Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34 (2) b) PCT und Regel 70.2 (b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Es handelt sich dabei um folgende Änderungen:

1. Beschreibung Seite 9, Zeile 24-28

Die in der ursprünglichen Beschreibung (Seite 9, Zeile 13-15) enthaltende Aufgabe vorliegender Erfindung bezieht sich auf das "... Überwinden der Nachteile der bekannten Hormonsubstitutionstherapie...". Die vorgeschlagene Lösung des Problems (Seite 9, Zeile 13-19 und 21-24) umfasst die "Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten.. zur oralen, diskontinuierlichen Therapie."

Auf Seite 9, Zeile 24-28 der aktuellen Beschreibung (mit Schreiben vom 16.5.2000) ist als zusätzliche Aufgabe das Bereitstellen einer "...entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzung ..." eingefügt. Diese Aufgabe war in der ursprünglich eingereichten Fassung der Beschreibung nicht offenbart.

2. Ansprüche 8-12

Die ursprünglichen Ansprüche sowie die Beschreibung beziehen sich auf die Verwendung besagter Estrogensulfamate und nicht auf eine entsprechende pharmazeutische Zusammensetzung in Form von genau definierten Dosierungseinheiten. So werden beispielsweise auf Seite 12 (Zeile 32-30) der Beschreibung Dosierungsempfehlungen für unterschiedliche Behandlungsintervalle angegeben. Eine entsprechende pharmazeutische Dosierungseinheit ist jedoch nicht offenbart.

Der neu angefügte unabhängige Anspruch 8 ist daher nicht durch die Merkmale der Beschreibung Seite 13, Zeile 32-36 gestützt, wo lediglich von "...einer geeigneten Dosierung.." des Arzneimittels gesprochen wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3. Abbildungen 1-2 (Figur 1, 2)

- 3.1 Die ursprüngliche Figur 1 bezieht sich auf einen Vergleich von Estradiolvalerat und Estradiolsulfamat bezüglich induzierter Estronsulfatspiegel nach einmaliger oraler Applikation. Die mit Schreiben vom 16.5.2000 eingereichte Figur 1 beschreibt darüberhinaus die Estronsulfatspiegel nach 14-tägiger Behandlung. Die 14 tägige Verabreichung von Estradiolvalerat bzw. Estradiolsulfamat ist in der Legende zur Figur 1 (Beschreibung Seite 15, Zeile 1-13) nicht offenbart.
- 3.2 Die mit Schreiben vom 16.5.2000 eingereichte Figur 2 besteht aus 2 Abbildungen, wobei es scheint, daß die untere der 2 Abbildungen die Figur 3 darstellt. Die Legende zur Figur 3 (Beschreibung S. 15, Zeile 28-31) bezieht sich jedoch lediglich auf die obere der neu eingereichten Figur 2.

Dieser internationale, vorläufige Prüfbericht bezieht sich daher lediglich auf die Ansprüche 1-7.

Abschnitt V

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 97/33589 A

D2: Expert Opinion Invest. Drugs (1989), 7 (4), pp. 575-589

D3: Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology (1995), 55 (3-4), pp. 395-403

D4: US 5 633 242 A

D5: WO 95/01161 A

2. Neuheit gemäß Artikel 33(2) PCT

Die Ansprüche 1-7 sind neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT.

THIS PAGE BLANK (0371)

3. Erfinderische Tätigkeit gemäß Artikel 33(3) PCT

Die **Ansprüche 1-7** sind aus folgenden Gründen **erfinderisch** im Sinne des Artikels 33(3) PCT.

Dokument D1 (Seite 1, 3. Abschnitt / Seite 10-11, Ansprüche 1, 4, 14, 17, 18) verweist auf die kombinierte Gabe eines Estrogens, z.B. in Form von oral zu applizierenden biogenen Sulfamaten, und eines Progesteronantagonisten im Rahmen der sequentiellen Hormonsubstitutionstherapie. Unter den möglichen Sulfamaten werden u.a. Estronsulfamat und Estradiolsulfamat genannt. Die Estrogenkomponente wird hierbei einmal täglich verabreicht.

Dokument D2 stellt einen Übersichtsartikel bezüglich Pharmakodynamik und Pharmakokinetik biogener Estrogensulfamate dar.

Ergebnisse an Ratten zeigten, daß Estrogensulfamate prodrugs darstellen (Seite 578) und besser leberverträglich sind als die unsubstituierten Estrogene (Seite 587, rechte Spalte). Oral appliziertes Estrogensulfamat wird sogleich nach der Resorption - unter Umgehung der Leber - in Erythrocyten gespeichert (Seiten 582-584). Dadurch wird weniger verstoffwechselt, weshalb wesentlich geringere Dosen im Vergleich zu den herkömmlichen Estrogenen für denselben Effekt erforderlich sind. Auch die bessere Leberverträglichkeit läßt sich hieraus ableiten. Pharmakokinetische Studien mit Estradiolsulfamat an Ratten (Figur 9 und 10, Seite 586) zeigten allerdings, daß die Plasmaspiegel der Estrogene bereits nach 24 Stunden nahe der Ausgangslinie lagen. Im Gegensatz hierzu zeigten Estradiol und Estron länger anhaltende Blutspiegel nach einmaliger Gabe. Die Autoren schließen hieraus, daß langanhaltende Estrogeneffekte nicht durch eine einmalige Verabreichung dieser Sulfamate, auch nicht nach Gabe höherer Dosen, zu erwarten sind.

Zusammenfassend (Seite 588) weisen die Autoren auf die Vorteile der Gabe von Estradiolsulfamat im Rahmen der Hormonsubstitutionstherapie bezüglich der geringeren erforderlichen Dosis, verbesserten Wirksamkeit und Verträglichkeit hin.

Dokument D3 (Abstrakt und Seite 398, Tabelle 1 und linke Spalte) referiert über die Ergebnisse von tierexperimentiellen Untersuchungen, die die verbesserten

THIS PAGE BLANK (USPTO)

pharmakokinetischen Eigenschaften von Estrogensulfamaten im Vergleich zu herkömmlichen Estrogenen zeigen. Die Studien wurden an ovariectomierten Ratten durchgeführt. Ethinylestradiol, Estron und Estradiol sowie deren Sulfamate wurden hierbei täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen oral verabreicht. Die Autoren schlagen vor, die herkömmlichen Estrogene durch die vorteilhaften Estrogensulfamate im Rahmen der Hormonsubstitutionstherapie zu ersetzen (Seite 402, linke Spalte).

Die Dokumente D1 - D3 unterscheiden sich von den Ansprüchen 1-7 vorliegender Anmeldung darin, daß:

- 1) die Applikation besagter biogener Estrogensulfamate einmal täglich erfolgt und nicht in einem Abstand von 2 bis 40 Tagen (Ansprüche 1-5) und
- 2) daß die zusätzliche Gabe eines Gestagens (Ansprüche 3-5) nicht explizit offenbart ist.

In Hinblick auf die Dokumente D1-D3 kann das Problem vorliegender Anmeldung darin gesehen werden, ein geeignetes Applikationsschemata bezüglich biogener Estrogensulfamate für die Anwendung am Menschen zur Hormonsubstitution zu entwickeln.

Gemäß der Ansprüche 1-7 wird das Problem dadurch gelöst, besagte biogene Estrogensulfamate in einem Abstand von 2 bis 40 Tagen zu verabreichen sowie zusammen mit einem Gestagen (Ansprüche 3-5).

Die in den Ansprüchen 1-7 vorgeschlagene Lösung ist erfinderisch (Artikel 33(3) PCT), da es gemäß der Dokumente D1-D3 nicht zu erwarten war, daß die diskontinuierliche Anwendung von Estrogensulfamaten beim Menschen die erwünschten kontinuierlichen Estrogenspiegel im Plasma bewirkt. Im Gegenteil, der Fachmann würde aus der Lehre von D2 eher dazu geführt werden Estrogensulfamate mindestens einmal täglich zu verabreichen, da in den entsprechenden Tierversuchen die Freisetzung von Estrogenen aus den Sulfamaten bereits nach 24 Stunden beendet war.

Ferner konnte überraschend gezeigt werden, daß besagte diskontinuierliche Applikation von biogenen Estrogensulfamaten mit einem Abstand von 2-40 Tagen

THIS PAGE BLANK (USPTO)

die gewünschten kontinuierlichen Estrogenspiegel am Menschen hervorruft.

Die kombinierte Gabe eines biogenen Estrogens und eines Gestagens zur Hormonsubstitutionstherapie wird in Dokument D4 (Ansprüche 1 und 5, Spalte 10) vorgeschlagen sowie ein entsprechendes System in Dokument D5 (Seite 7, Ansprüche 1, 5 und 6) offenbart. Jedoch lehren weder D4 noch D5 die erfindungsgemäße diskontinuierliche Applikation besagter Estrogensulfamate.

4. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1-7 gewerblich anwendbar sind, enthält der PCT keine eindeutigen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Abschnitt VIII

Die Figuren 1-2 entsprechen inhaltlich nicht den dazugehörigen Legenden, wie sie auf Seite 15 der Beschreibung angeführt sind (Artikel 6 PCT) (siehe auch Abschnitt I, 3.3).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4-18 mal stärker estrogen wirksam als oral verabreichte natürliche Estrogene (Campbell, S. et al. ibid.). Es liegt also eine sehr ungünstige Dissoziation von Eigenschaften vor, da die erwünschten systemischen Effekten (Effekte in Genitaltrakt, Knochen, zentralem Nervensystem) gegenüber den unerwünschten hepatischen zurücktreten.

In der HRT und für die Kontrazeption werden Estrogene ganz überwiegend in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt, z. B. Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cyproteronazetat., Chlormadinonazetat, Dienogest, Drospirenone. Eine derartige Kombination von Estrogen mit einem Gestagen wird beispielsweise in der US-PS 5,633,242 beschrieben. Im Falle einer kontrazeptiven Strategie wird durch die Kombination von Estrogen und Gestagen ein Synergismus bei der Unterdrückung der Ovulation erreicht. Ein zweiter wichtiger Aspekt der Kombination von Estrogen und Gestagen ist die Umwandlung der Uterusschleimhaut in Analogie zu den Vorgängen, die physiologischerweise in der Lutealphase des normalen Zyklus ablaufen.

Die Interaktion beider Hormontypen verhindert ein Überschießen von Estrogeneffekten in diesem Gewebe, die erwiesenermaßen die Entstehung von Endometriumskarzinomen begünstigen. Zudem wird das Endometrium in einen Zustand versetzt, der nach dem Absetzen der Behandlung zu einer „menstruellen“ Blutung führt.

In der HRT ist der entscheidende Aspekt der Kombination mit einem Gestagen die Hemmung der Proliferationswirkung im Endometrium. Die sonstigen Interaktionen dieser Kombination sind für die Erreichung der therapeutischen Ziele ohne Belang oder sogar problematisch. Es ist in der medizinischen Wissenschaft nicht umstritten, daß bei dispo-

--- UNTERES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

nierten Frauen durch die Kombination mit einem Gestagen
der positive Effekt einer Estrogengehandlung stark beein-

GEÄNDERTES BLATT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Verlassen der Therapie führen, so daß der Nutzen der HRT für Gesundheit und Lebensqualität verloren geht.

5 Aus der WO-A 9501161 ist eine Packung zur Verwendung bei der Hormonsubstitutionstherapie bekannt, bei der Estrogene, insbesondere Estradiol in Form eines subdermalen Implantats verabreicht wird, zusammen mit einem Progestin, welches mittels eines intrauterinen Freisetzungssystems verabreicht wird. Eine derartige Packung hat den Nach-
10 teil, daß jedenfalls das Implantat durch einen Arzt eingesetzt werden muß.

15 Ein weiterer Versuch, die Nachteile der Hormonsubstitutionstherapie zu überwinden, besteht gemäß der WO 97/33589 in der Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten. Deren positive Eigenschaften werden in Expert Opinion Invest. Drugs (1989), 7 (4), pp. 575-589 und Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology (1995), 55 (3-4), pp. 395-403, beschrieben, wobei Versuche an Ratten zugrunde
20 gelegt wurden. Nachteilig ist gemäß den Versuchsergebnissen jedoch, daß eine tägliche oder sogar mehrmals tägliche orale Gabe notwendig erscheint.

25 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein geeignetes Applikationsschema für biogene Estrogensulfamate und eine entsprechende pharmazeutische Zusammensetzung für die Anwendung am Menschen zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zu schaffen.

30 Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur oralen Hormonsubstitutionstherapie in einem Abstand von 2 bis 40 Tagen
und einer entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzung
gelöst, bei der die einzelne Dosierungseinheit 20 - 300
35 µg biogenes Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 1 bis 3 Tagen, 0,5 - 5,0 mg biogenes Estrogen-

continued on page 7

THIS PAGE BLANK (USPTO)

sulfamat für einen Applikationsabstand von 5 bis 10 Tagen oder 2,0 - 20 mg biogenes Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 2 bis 40 Tagen beträgt.

- 5 Es ist erfindungsgemäß bevorzugt, daß das biogene Estrogensulfamat Estronsulfamat, Estradiolsulfamat, Estriolsulfamat oder ein N-Acylsulfamat von Estron, Estradiol oder Estriol mit bis zu 7 C-Atomen in der Acylkette oder
- 10 eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist. Besonders bevorzugt sind N-Acetyl- und N-Propionylderivate der Sulfamate.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Patentansprüche

1. Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Homonsubstitutionstherapie, wobei die einzelnen Applikationen einen Abstand von 2 bis 40 Tagen aufweisen.
2. Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das biogene Estrogensulfamat Estronsulfamat, Estradiolsulfamat, Estriolsulfamat oder ein N-Acylsulfamat von Estron, Estradiol oder Estriol mit bis zu 7 C-Atomen in der Acylkette oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist.
3. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zusätzlich mindestens ein Gestagen appliziert.
4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat, Dienogest, Drospirenon oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist.
5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man das Gestagen kontinuierlich in Form eines Implantats oder in Form eines intrauterinen Freisetzungssystems (IUD) oder in Kombination der genannten Applikationsarten appliziert.
- 8 < von S. 1 a >
6. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein biogenes Estrogen gegebenenfalls in

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- < 6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Applikationsabstand 5 bis 10 Tage und die einzelne Dosierungseinheit für den Applikationsabstand 0,5 – 5,0 mg biogenes Estrogensulfamat beträgt.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Applikationsabstand 20 bis 40 Tage und die einzelne Dosierungseinheit für den Applikationsabstand 2,0 – 20,0 mg biogenes Estrogensulfamat beträgt. >

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelne Dosierungseinheit 20 - 300 µg biogenes Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 1 bis 3 Tagen, 0,5 - 5,0 mg biogenes Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 5 bis 10, Tagen oder 2,0 - 20 mg biogenes Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 20 bis 40 Tagen beträgt.

5
10 ⁹
M. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch ⁸ M, dadurch gekennzeichnet, daß das biogene Estrogensulfamat Estronsulfamat, Estradiolsulfamat, Estriolsulfamat oder ein N-Acylsulfamat von Estron, Estradiol oder Estriol mit bis zu 7 C-Atomen in der
15 Acylkette oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist.

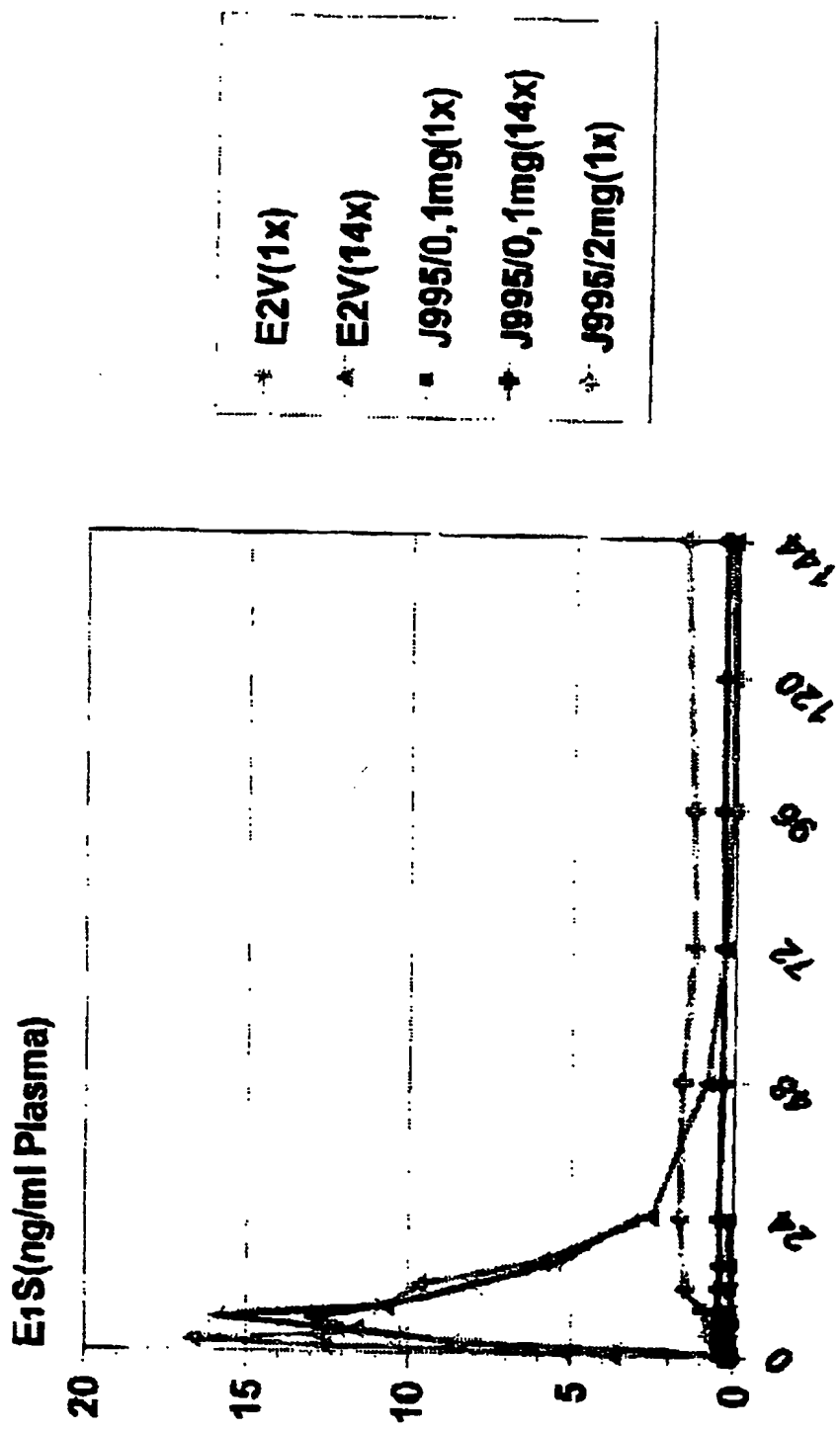
¹⁰
M. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche ⁸ M und/oder ⁹ M, dadurch gekennzeichnet, daß
20 man zusätzlich mindestens ein Gestagen appliziert.

¹¹
M. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch ¹⁰ M, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen
25 Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat, Dienogest, Drospirenon oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist.

¹²
M. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch ¹¹ M, dadurch gekennzeichnet, daß man das Gestagen
30 kontinuierlich in Form eines Implantats oder in Form eines intrauterinen Freisetzungssystems (IUD) oder in Kombination der genannten Applikationsarten
35 appliziert.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Estronsulfatspiegel von Estradiolsulfamat (J995) bzw. Estradiolvalerat (E2V) nach einmaliger Verabreichung bzw. in der Auswaschphase nach 14-tägiger täglicher Behandlung: Erhöhte Estronsulfatspiegel reflektieren die anhaltende hydrolytische Spaltung von Estronsulfamat, die Estradiol und Estron und schließlich Estronsulfat generiert.



EnTec

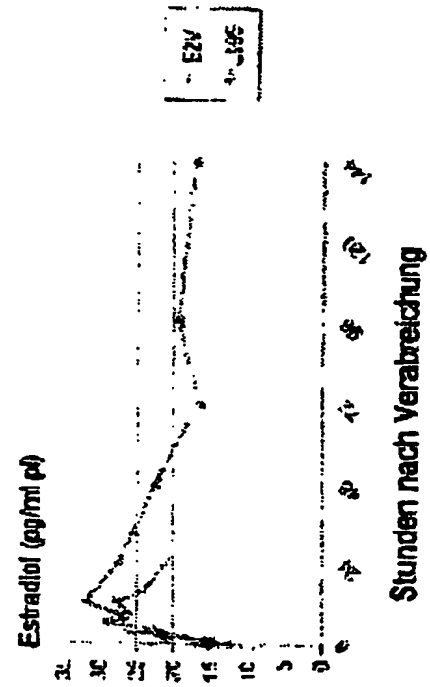
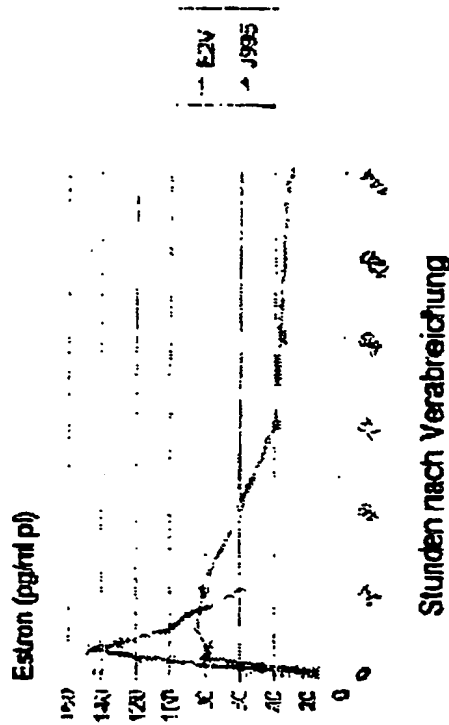
ME97096R

Figur 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Figur 2

**Estron und Estradiolspiegel in menopausalen Frauen
nach einer einzelnen oralen Dosis von 2mg Estradiolsulfamat (J995)
und 2mg Estradiol Valerat (E₂V)**



THIS PAGE BLANK (USPTO)